

- Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol*. 2017;18:1076–1083.
- Muehling LM, Lawrence MG, Woodfolk JA. Pathogenic CD4(+) T cells in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1523–1540.
- Noti M. New perspectives on the initiation of allergic immune responses at barrier sites. *Curr Opin Immunol*. 2018;54:130–136.
- Perdijk O, Marsland BJ. The microbiome: toward preventing allergies and asthma by nutritional intervention. *Curr Opin Immunol*. 2019;60:10–18.
- \*Portier P, Richet C. De Faction anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol*. 1902;54:170. (One of a series of papers by Portier and Richet describing the first experimental induction [and naming] of anaphylaxis by repeated injection of *Physalia* toxin into dogs. Richet received the Nobel Prize for this work. See <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1913/richet/lecture>.)
- Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest*. 2019;129:1441–1451.
- Valenta R, Karaulov A, Niederberger V, et al. Molecular aspects of allergens and allergy. *Adv Immunol*. 2018;138:195–256.

## Allergic Diseases

- Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57:244–260.
- Boonpiyathad T, Sozener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol*. 2019;46:101333.
- Gieseck 3rd RL, Wilson MS, Wynn TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:62–76.
- Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, et al. Asthma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15025.
- Huang C, Li F, Wang J, Tian Z. Innate-like lymphocytes and innate lymphoid cells in asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08773-6>.
- Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. *Immunity*. 2019;50:975–991.
- Mavissakalian M, Brady S. The current state of biologic therapies for treatment of refractory asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59:195–207.
- Milner JD. Primary atopic disorders. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:785–808.
- Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:335–348.
- Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17098.
- Sampath V, Nadeau KC. Newly identified T cell subsets in mechanistic studies of food immunotherapy. *J Clin Invest*. 2019;129:1431–1440.
- Schmiechen ZC, Weissler KA, Frischmeyer-Guerrero PA. Recent developments in understanding the mechanisms of food allergy. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31:807–814.
- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1.

عفونت‌های کرمی می‌شوند. علاوه بر این، ماست‌سل‌ها احتمالاً نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی نسبت به عفونت‌های باکتریایی ایفاء می‌کنند.

## SELECTED READINGS

\*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

### Mast Cells and Eosinophils

- Dudeck A, Koberle M, Goldmann O, et al. Mast cells as protectors of health. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:S4–S18.
- Espinosa E, Valitutti S. New roles and controls of mast cells. *Curr Opin Immunol*. 2018;50:39–47.
- Galli SJ. The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. *Am J Pathol*. 2016;186:212–224.
- Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, Yamanishi Y. Multifaceted roles of basophils in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:370–380.
- Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:179–209.
- Kubo M. Mast cells and basophils in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2018;54:74–79.
- Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:381–393.
- Rigoni A, Colombo MP, Pucillo C. Mast cells, basophils and eosinophils: from allergy to cancer. *Semin Immunol*. 2018;35:29–34.
- Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, et al. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets. *Trends Immunol*. 2018;39:151–162.
- Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:746–760.

### Immune Responses Underlying Atopic Disorders

- Bonnelykke K, Sparks R, Waage J, Milner JD. Genetics of allergy and allergic sensitization: common variants, rare mutations. *Curr Opin Immunol*. 2015;36:115–126.
- Goleva E, Berdyshev E, Leung DY. Epithelial barrier repair and prevention of allergy. *J Clin Invest*. 2019;129:1463–1474.
- Gowthaman U, Chen JS, Eisenbarth SC. Regulation of IgE by T follicular helper cells. *J Leukocyte Biol*. 2020;107:409–418.
- Haspelagh E, Heyndrickx I, Hammad H, Lambrecht BN. The hygiene hypothesis: immunological mechanisms of airway tolerance. *Curr Opin Immunol*. 2018;54:102–108.
- \*Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1966;97:75–85. (The discovery of IgE as the substance in plasma, previously called reagin, that sensitized leukocytes to mediate hypersensitivity reactions in the skin.)
- Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol*. 2020;42:43–60.
- Kemter AM, Nagler CR. Influences on allergic mechanisms through gut, lung, and skin microbiome exposures. *J Clin Invest*. 2019;130:1483–1492.



## نقایص ایمنی اولیه و اکتسابی

یکپارچگی سیستم ایمنی، برای دفاع در برابر ارگانیسم‌های عفونی و فراورده‌های سمی آنها و در نتیجه برای بقای تمام افراد ضروری است. نقایص در یک یا چند جزء سیستم ایمنی می‌تواند منجر به بیماری‌های شدید و اغلب کشنده‌ای شود که در مجموع بیماری‌های نقص ایمنی (immunodeficiency diseases) نامیده می‌شوند. این بیماری‌ها را به طور کلی در دو گروه طبقه‌بندی می‌کنند. **نقایص ایمنی اولیه (primary immunodeficiencies)** نقایص ژنتیکی هستند که سبب افزایش استعداد ابتلاء به عفونت‌ها شده و غالباً در نوزادی و اوایل کودکی بروز می‌کنند، ولی گاهی از نظر بالینی در مراحل بعدی زندگی تشخیص داده می‌شوند. تعداد زیادی از افراد احتمالاً ژن‌های موثاسیون یافته‌ای به ارث ببرند که عملکرد سیستم ایمنی را تضعیف می‌نماید. با این حال، بخش کوچکتري از افراد نیز موثاسیون‌هایی مضر را به ارث می‌برند که خود به تنهایی چنان اثر بزرگی بر تکامل یا عملکرد سیستم ایمنی دارند که می‌توانند به عنوان نقایص ایمنی اولیه طبقه‌بندی شوند. تخمین زده می‌شود که شیوع نقص ایمنی اولیه در ایالات متحده به صورت ۱ نفر در هر ۱۲۰۰ نفر تا ۱ نفر در هر ۱۰,۰۰۰ نفر باشد. هر چند تنها در تعداد اندکی از آنها گرفتاری به اندازه‌ای شدید است که عوارض تهدیدکننده حیات ایجاد می‌شوند. **نقایص ایمنی اکتسابی یا ثانویه (acquired or secondary immunodeficiencies)** بیماری‌های ارثی نیستند؛ اما به دنبال سوء تغذیه، سرطان منتشر، درمان با داروهای سرکوبگر ایمنی یا آلودگی سلول‌های سیستم ایمنی به ویژه با ویروس نقص ایمنی

مروری بر بیماری‌های نقص ایمنی	۷۰۶
نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی)	۷۰۷
نقایص در ایمنی ذاتی	۷۰۸
نقایص ایمنی مختلط شدید	۷۱۳
نقایص آنتی‌بادی: نقص در تکامل و فعال شدن سلول B	۷۲۰
نقایص در فعال شدن و عملکرد لنفوسیت‌های T	۷۲۵
اختلالات چند سیستمی همراه با نقص ایمنی	۷۲۸
روش‌های درمانی برای نقایص ایمنی مادرزادی	۷۲۹
نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)	۷۲۹
ویروس نقص ایمنی انسان و سندرم نقص ایمنی اکتسابی	۷۳۱
مروری بر ویروس‌شناسی HIV	۷۳۱
پاتوژنز عفونت HIV و ایدز (AIDS)	۷۳۷
تظاهرات بالینی بیماری HIV	۷۴۱
پاسخ‌های ایمنی در برابر HIV	۷۴۳
کنترل‌کننده‌های ممتاز و غیر پیشرفت‌کننده‌های طولانی‌مدت: یک نقش احتمالی برای ژن‌های میزبان	۷۴۵
درمان و پیشگیری ایدز و پیشرفت واکسن	۷۴۶
خلاصه	۷۴۸



جدول ۱-۲۱. ویژگی‌های نقایص ایمنی مؤثر بر لنفوسیت‌های T یا B

ویژگی	نقص سلول B	نقص سلول T
استعداد ابتلا به عفونت	باکتری‌های چرکزا (اوتیت، پنومونی، مننژیت، استئومیلیت)، باکتری‌های روده‌ای و ویروس‌ها، تعدادی از انگل‌ها	پنوموسیتیس جیروسی، بسیاری از ویروس‌ها، مایکوباکتری‌های آتیبیک، قارچ‌ها
غلظت ایمونوگلوبولین‌های سرم	کاهش یافته است	طبیعی یا کاهش یافته
واکنش‌های DTH در برابر آنتی‌ژن‌های شایع	طبیعی	کاهش یافته
مرفولوژی بافت‌های لنفاوی	فولیکول‌ها و مراکز زایگر (نواحی سلول B) وجود ندارند یا کاهش یافته‌اند	معمولاً فولیکول‌ها طبیعی هستند، ممکن است نواحی قشری پارافولیکولی (نواحی سلول T) کاهش یافته باشند

علامه اختصاری: DTH، ازدیاد حساسیت نوع دیررس

آنها را به خوبی حذف می‌کنند؛ این عفونت‌ها را فرصت طلب می‌نامند. نقایص ایمنی ذاتی، براساس مسیر یا نوع سلولی که تحت تأثیر قرار می‌دهند، منجر به انواع مختلفی از عفونت‌های میکروبی می‌شوند. به اضافه بیماری‌های نقص ایمنی که به خوبی از نظر بالینی شرح داده شده‌اند، شواهد زیادی وجود دارند که افراد بالغی که دچار عفونت‌های مکرر یا شدید می‌شوند، اغلب موتاسیون‌هایی در ژن‌های تنظیم کننده عملکرد سیستم ایمنی دارند.

**بیماران مبتلا به نقص ایمنی، مستعد ابتلاء به انواع خاصی از سرطان‌ها نیز هستند.** به نظر می‌رسد که بسیاری از این سرطان‌ها به وسیله ویروس‌های سرطان‌زا نظیر ویروس اپشتاین - بار (EBV) و ویروس‌های پاپیلومای انسانی (HPV) ایجاد می‌شوند و از اینرو، منعکس کننده نقص پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی می‌باشد اما بروز لنفوما و سرطان‌های پوست، معده و سایر اندام‌ها نیز بدون ارتباط شناخته شده‌ای با عفونت‌های ویروسی، افزایش می‌یابند.

در این فصل ما ابتدا به توصیف نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی)، شامل نقص در اجزای سیستم ایمنی ذاتی و نقایص بازوی هومورال و سلولی سیستم ایمنی آدپتیو خواهیم پرداخت. در انتها فصل را با بحث پیرامون نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)، با تأکید بر AIDS، به پایان خواهیم رساند.

انسان (human immunodeficiency virus [HIV]) یعنی عامل به وجود آورنده سندرم نقص ایمنی اکتسابی (acquired immunodeficiency syndrome [AIDS]) وجود می‌آیند. این فصل، انواع اصلی نقایص ایمنی مادرزادی و اکتسابی را با تکیه بر بیماری‌زایی آنها و اجزایی از سیستم ایمنی که در هر مورد گرفتار می‌شوند، شرح می‌دهد.

### مروری بر بیماری‌های نقص ایمنی

مهم است که پیش از شروع بحث در مورد هر یک از بیماری‌ها، به ویژگی‌های عمومی نقایص ایمنی اشاره‌ای داشته باشیم.

**عارضه اصلی نقص ایمنی افزایش استعداد ابتلاء به عفونت‌ها است.** ماهیت عفونت در هر بیمار خاص تا حدود زیادی بستگی به جزئی از سیستم ایمنی دارد که دچار نقص می‌باشد (جدول ۱-۲۱). نقص در ایمنی هومورال معمولاً منجر به افزایش استعداد ابتلاء به عفونت با باکتری‌های کپسول دار چرکزا و برخی ویروس‌ها می‌شود، در حالی که نقایص ایمنی سلولی منجر به عفونت‌های ویروسی و سایر میکروب‌های درون سلولی و یا فعال سازی عفونت‌های نهفته می‌شود. نقایص مختلط ایمنی هومورال و سلولی، بیماران را به عفونت توسط تمام گروه‌های میکروارگانیسم‌ها مستعد می‌سازند. بیماران مبتلا به نقص ایمنی، اغلب دچار عفونت با میکروب‌هایی می‌شوند که افراد سالم با وجود تماس مداوم،

## نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی)

نقایص ایمنی اولیه بیماری‌های تک ژن هستند که در اثر جهش ژرم‌لاین در ژن‌های تنظیم‌کننده تکامل یا عملکرد سیستم ایمنی رخ می‌دهند. اگرچه اولین نقایص ایمنی اولیه که در آن نقص دقیق ژنتیکی شناسایی شد، بیماری‌های وابسته به X مغلوب بودند، اما اکثر نقایص ایمنی اولیه الگوی اتوزومی مغلوب را نشان می‌دهند. آل‌های اتوزومی مغلوب عمدتاً در خانواده‌های دارای ازدواج فامیلی دیده می‌شود زمانی که موتاسیون یکسانی از هر دو والد به ارث برده شود. در موارد دیگر، به ویژه در فرزندان حاصل از ازدواج‌های غیرفامیلی، یک آل معیوب از یک ژن خاص از یک والد و جهش معیوب متفاوتی در همان ژن از والد دیگر به ارث می‌رسد. از افراد با این نوع الگوی وراثت اتوزومی مغلوب، به عنوان هتروزیگوت‌های مرکب یاد می‌شود. گاهی اوقات یک هتروزیگوت مرکب ممکن است شامل یک یا هر دو آل نسبتاً ناقص و یا آل‌های هایپومورف باشد.

برخی از نقایص ایمنی اولیه دارای الگوی وراثت اتوزومی غالب می‌باشند. این بیماری‌ها نظیر جهش‌های حاصل از عملکرد مثل موتاسیون فعال‌کننده در ژن PIK3CD (کد کننده فرم بیش فعال PI3 کیناز  $\delta$ )، می‌باشند. سایر جهش‌های غالب ارثی شامل موتاسیون‌های از دست رفتن عملکرد در یک آل از یک ژن می‌باشند که منجر به اختلال عملکرد ولی نه از دست رفتن کامل آن پروتئین می‌شود. اینها ممکن است به دلیل نارسایی هاپلو که به همراه موتاسیون CTLA4 دیده می‌شود، یا به دلیل یک اثر منفی غالب که باعث می‌شود محصول یک ژن معیوب فعالیت محصول پروتئینی یک آل طبیعی را مختل کند، باعث بروز بیماری گردند. گاهی اوقات یک جهش اثرگذار به صورت نوپدید در بیمار ظاهر می‌گردد که در هیچ یک از والدین وجود نداشته است. این جهش‌های ژنتیکی غیروراثتی معمولاً در سلول‌های زایای یکی از والدین و یا در تخمک بارور شده رخ می‌دهند. بروز و تظاهرات بالینی بیماری‌های ناشی از همان جهش ممکن است متغیر باشد. عوامل متعددی ممکن است در این تفاوت فنوتیپی نقش داشته باشند از جمله توارث ژن‌های اصلاح‌کننده، عوامل محیطی و تغییرات اپی‌ژنتیک ژن‌ها که از فردی به فرد دیگر متفاوت است. با این حال در بیشتر موارد، تظاهرات فنوتیپی متفاوت در جهش‌های

یکسان، هیچ توضیح قانع‌کننده‌ای ندارد.

نقایص ایمنی اولیه به دلیل تاریخچه کلینیکی تکرار عفونت‌ها عموماً به وضوح مشخص می‌شوند. برخی از تشخیص‌ها نظیر سنجش سطح ایمونوگلوبولین سرمی (Ig)، فلوسایتومتری سلول‌های ایمنی یا ارزیابی عملکرد نوتروفیل‌ها در *in vitro* نسبتاً ساده می‌باشند. هر چند معمولاً برای رسیدن به تشخیص صحیح‌تر، بررسی جزئیات بیشتر نیاز است. نقایص ایمنی اولیه سلول‌های T با کاهش سلول‌های T خون محیطی، پاسخ تکثیری پایین لنفوسیت‌های خون در برابر فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T نظیر فیتوهماگلوتنین و نقص در واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) پوستی در برابر آنتی‌ژن‌های میکروبی شایع نظیر آنتی‌ژن‌های کاندیدا مشخص می‌شوند. در ایالات متحده آمریکا، امروزه نیاز است که نوزادان از طریق بررسی برش حلقه پذیرنده سلول‌های T (TRECs) در سلول‌های خون و جستجوی DNA حذف شده در طی بازآرایی پذیرنده سلول T (TCR) در طی تکامل سلول‌های T، غربالگری شوند. عدم تشخیص این حلقه‌های DNA، نشان‌دهنده عدم تکامل سلول T می‌باشد. این سنجش برای تشخیص نقص ایمنی مختلط شدید (در ادامه بحث خواهد شد)، بلافاصله پس از تولد به کار می‌رود و امکان تصحیح به موقع نقص را از طریق پیوند سلول‌های بنیادی خونساز فراهم می‌سازد. تشخیص زودهنگام و پیش از آنکه بیماری گسترش یابد می‌تواند بیان ژن درمانی را امیدبخش‌تر نماید.

نقایص ایمنی ممکن است بر اثر وجود نقایصی در تکامل یا فعال‌شدن لنفوسیت‌ها یا نقایصی در مکانیسم‌های اجرایی ایمنی ذاتی و آدپتیو به وجود آیند. بیماری‌های نقص ایمنی از نظر بالینی و پاتولوژیک ناهمگن هستند که تا حدودی ناشی از این امر می‌باشد که بیماری‌های مختلف، اجزای متفاوتی از سیستم ایمنی را گرفتار می‌کنند. ناهنجاری در تکامل لنفوسیت می‌تواند ناشی از موتاسیون در ژن‌های کدکننده پذیرنده‌ها و سایر ملکول‌های دخیل در سیگنالینگ شامل آنزیم‌ها، آداپتورها، پروتئین‌های ناقل و فاکتورهای نسخه‌برداری باشد. این نقایص ارثی و نقایص مشابه در موش‌ها در روشن ساختن مکانیسم‌های تکاملی و عملکردی لنفوسیت، بسیار آموزنده



بوده است (فصل ۸ را ببینید).

در دسترس بودن فناوری‌های جدید و سریع و کارا در تعیین توالی DNA، توانایی ما را در شناسایی ژن‌های خاصی که در صورت جهش، موجب افزایش استعداد ابتلا به عوامل بیماری‌زا می‌شوند را به دنبال دارد، افزایش داده است. یکی از درس‌های حیرت‌انگیزی که از آنالیز نقص ایمنی ناشی از جهش‌های تک‌ژنی گرفته شده این است که بسیاری از آنها، فرد را مستعد ابتلا به مجموعه محدودی از عفونت‌ها می‌کند. این مشاهدات نشان می‌دهد که در انسان‌ها، سازوکارهای حفاظتی مختلف برای دفاع علیه پاتوژن‌های خاص ضروری می‌باشند، به طوری که نقص در هر مکانیسم باعث می‌شود که فرد تنها در برابر برخی از عفونت‌ها مستعد باشد.

به طور متناقضی، نقایص ایمنی خاص با افزایش بروز خودایمنی همراه است. عموماً خودایمنی در نقص‌های ایمنی‌ای دیده می‌شود که از دست‌رفتن ناکامل کی جمعیت سلول‌های ایمنی یا عملکرد آنها به دنبال بروز موتاسیون‌های هایپومورف پیش می‌آید که به کاهش برخی مکانیسم‌های تنظیمی می‌انجامد. همچنین محتمل است که عفونت‌های پایدار مرتبط با نقایص ایمنی باعث فعال شدن ایمنی ذاتی و آسیب بافتی و افزایش فعال شدن لنفوسیت‌های خودواکنشگر، گردد.

در بخش‌های زیر ما به توضیح نقایص ایمنی ناشی از موتاسیون‌های ارثی در ژن‌های کدکننده اجزای سیستم ایمنی ذاتی یا در ژن‌های مورد نیاز برای تکامل و فعال‌سازی لنفوسیت‌ها خواهیم پرداخت. بسیاری از موتاسیون‌های شناخته شده در جدول‌ها نشان داده شده‌اند و تنها رایج‌ترین آنها و نیز آنهایی که اصول مهمی را به تصویر می‌کشند در متن شرح داده شده‌اند. فصل را با بحث مختصری پیرامون استراتژی‌های درمانی برای این بیماری‌ها به پایان می‌رسانیم.

### نقایص در ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی اولین خط دفاعی علیه ارگانیزم‌های عفونی را تشکیل می‌دهد. از اینرو، نقایص مادرزادی در اجزای ایمنی ذاتی معمولاً منجر به ابتلا به عفونت‌های راجعه می‌شود. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی در فصل ۴ شرح داده شده است.

در این قسمت فصل، نمونه‌هایی از بیماری‌های مادرزادی فاگوسیت‌ها و نقایص سلول‌های NK، نقایص ارثی در سیگنالینگ پذیرنده شبه‌تول (TLR) و مسیر IL-12/IFN- $\gamma$  را مورد بحث قرار خواهیم داد (جدول ۲-۲۱). نقایص فاگوسیتی عموماً منجر به عفونت‌های پوستی و مجاری تنفسی با باکتری‌ها یا قارچ‌ها می‌شوند که مورد آخر به طور عمده با گونه‌های آسپرژیلوس و کاندیدا می‌باشد. آبسه‌های عمیق و استوماتیت دهانی نیز شایع هستند. نقایص سیگنال‌رسانی TLR و اینترفرون نوع I ممکن است در عفونت‌های چرک‌زای راجعه و همچنین عفونت‌های ویروسی شدید نقش داشته باشند؛ نقایص مسیر IL-12 و IFN- $\gamma$  استعداد ابتلا به پاتوژن‌های داخل سلولی خصوصاً عفونت‌های میکوباکتریوم را افزایش می‌دهند. نقایص کمپلمان در فصل ۱۳ شرح داده شده است.

### نقص در اعمال میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها: بیماری گرانولوماتوز مزمن

بیماری گرانولوماتوز مزمن (*chronic granulomatous disease [CGD]*) به علت موتاسیون در اجزاء کمپلکس آنزیمی اکسیداز فاگوسیتی (PHOX) به وجود می‌آید. این بیماری نادر است و تقریباً ۱ در ۲۰۰,۰۰۰ نفر در ایالات متحده به آن مبتلا هستند. در حدود دو سوم موارد دارای الگوی توارث وابسته به X مغلوب و بقیه اتوزومی مغلوب می‌باشند. در فرم وابسته به X بیماری، موتاسیون در ژن کدکننده ساب‌یونیت  $\alpha$  از سیتوکروم b558 که دارای وزن مولکولی ۹۱ کیلودالتون است، به وجود می‌آید. این پروتئین یک پروتئین غشایی سراسری است که به نام PHOX-91 خوانده می‌شود. جهش‌های متفاوت زیادی در این ژن وابسته به X یافت شده است و این موتاسیون منجر به نقص در تولید آنیون سوپراکسید می‌گردد که یکی از واسطه‌های متعدد فعال اکسیژن بوده و مکانیسم میکروب‌کشی اصلی فاگوسیت‌ها، به ویژه نوتروفیل‌ها را، تشکیل می‌دهد (به فصل ۴ نگاه کنید). نقص در تولید واسطه‌های فعال اکسیژن، سبب ناتوانی در کشتن میکروب‌های فاگوسیت شده می‌گردد. موتاسیون در سایر اجزاء کمپلکس PHOX منجر به ایجاد فرم‌های اتوزومی مغلوب CGD می‌شود.

CGD با عفونت‌های راجعه توسط قارچ‌ها و باکتری‌ها

## جدول ۲-۲۱. بیماری‌های مادرزادی ایمنی ذاتی

بیماری	نقایص عملکردی	مکانیسم‌های نقص
بیماری گرانولوماتوز مزمن	نقص در تولید واسطه‌های فعال اکسیژن توسط فاگوسیتها؛ عفونتهای باکتریایی و قارچی راجعه	موتاسیون در ژنهای کد کننده پروتئین‌های کمپلکس فاگوسیت اکسیداز، Phox-91 (زیرواحد $\alpha$ از سیتوکروم b558) در فرم وابسته به X موتاسیون یافته است.
نقص چسبندگی لکوسیت - نوع ۱	عدم بروز یا بروز کاهش یافته $\beta_2$ - اینتگرین‌ها سبب اختلال در چسبیدن لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال و مهاجرت آنها به بافت‌ها می‌شود. عفونتهای باکتریایی و قارچی راجعه	موتاسیون‌های ژن کدکننده زنجیره $\beta$ (CD18) از $\beta_2$ اینتگرین‌ها
نقص چسبندگی لکوسیت - نوع ۲	عدم بروز یا بروز کاهش یافته لیگاند‌های لکوسیتی برای سلکتین‌های اندوتلیال E و P سبب اختلال در غلتیدن و مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها می‌شود؛ اختلال مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها؛ عفونتهای باکتریایی و قارچی راجعه	موتاسیون‌های ژن کدکننده ناقل نوع ۱ GDP - فوکوز که برای انتقال فوکوز به گلزی و الحاق آن به سیالیل لونیس X که لیگاندی برای سلکتین‌ها می‌باشد، لازم است.
نقص چسبندگی لکوسیت - نوع ۳	نقص چسبندگی و مهاجرت لکوسیتی در ارتباط با نقص در فعال شدن وابسته به کموکاین اینتگرین	موتاسیون‌های در ژن کدکننده KINDLIN-3، یک پروتئین اسکلت سلولی که به فعال شدن اینتگرین مرتبط است.
سندرم چدیاک - هیگاشی	ادغام معیوب وزیکولی و اختلال در عملکرد لیزوزومها در نوتروفیلها، ماکروفاژها، سلولهای دندریتی، سلولهای کشنده طبیعی، سلول‌های T سیتوتوکسیک و بسیاری انواع سلول‌های دیگر؛ عفونتهای راجعه توسط باکتریهای چرکزا	موتاسیون در LYST که منجر به نقص در آگزوسیتوز گرانول ترشحی و عملکرد لیزوزومی می‌شود.
نقایص سلول NK	سلول‌های NK کاهش یافته یا فقدان آنها	موتاسیون‌هایی در ژن کد کننده فاکتور نسخه‌برداری GATA-2 و ژن کد کننده DNA هلیکاز MCM4
نقایص در انتقال سیگنال TLR	عفونت‌های مکرر به علت نقایص در انتقال سیگنال TLR و CD40 و تولید ناقص اینترفرون نوع ۱	موتاسیون‌هایی در TBK1, TRIF, TLR3, NEMO, UNC93B, MyD88, IRAK4, NF- $\kappa$ B را در پایین دست پذیرنده‌های شبه تول، تضعیف می‌کند.
استعداد مندلی به بیماری‌های مایکوباکتریایی	بیماری شدید توسط مایکوباکتری‌های محیطی غیر توبرکولوزی، BCG، سالمونلا و سایر باکتری‌های درون سلولی به وجود می‌آید	موتاسیون‌هایی در IL-12 p40, IL-12RB, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, NEMO و ISG15

BCG, bacillus calmette-Guérin; IRAK4, IL-1 receptor-associated kinase 4; LYST, lysosomal trafficking protein; NEMO, NF- $\kappa$ B essential modulator

مانند استافیلوکوک مشخص می‌گردد، که معمولاً از اوان کودکی شروع می‌شود. عفونت تهاجمی با قارچ آسپرژیلوس منجر به مرگ می‌گردد. بسیاری از ارگان‌های که به شکل ویژه‌ای در بیماران دچار CGD مشکل ساز هستند، کاتالاز تولید



می‌کنند که پراکسید هیدروژن میکروب‌کش را که به وسیله سلول‌های میزبان از رادیکال اکسیژن فعال سوپراکسید تولید شده است، تخریب می‌کنند. چون عفونت‌ها به وسیله فاگوسیت‌ها کنترل نمی‌شوند، سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی مزمن با واسطه سلول می‌گردند که منجر به فعال شدن ماکروفاژها با واسطه سلول‌های T و ایجاد گرانولوماهایی متشکل از ماکروفاژهای فعال شده که برای حذف میکروب تلاش می‌کنند می‌شوند. این تظاهر بافتی، اساس نامگذاری بیماری است. بیماری در زمان گذشته اغلب کشنده بوده است حتی اگر درمان آنتی‌بیوتیکی قوی صورت می‌گرفته است. اما امروزه به دلیل تشخیص زودتر بیماری و کنترل بهتر عفونت، پیش‌بینی آن به طور قابل توجهی بهبود یافته است.

سایتوکاین اینترفرون  $\gamma$  ( $IFN-\gamma$ )، نسخه‌برداری از ژن کدکننده PHOX-91 را افزایش می‌دهد و سایر اجزاء کمپلکس آنزیم PHOX را تحریک می‌نماید. بنابراین، سایتوکاین  $IFN-\gamma$  تولید سوپراکسید به وسیله نوتروفیل‌های CGD را تحریک می‌کند، به ویژه در مواردی که جزء کدکننده PHOX-91 سالم است ولی نسخه‌برداری از آن کاهش یافته است. اگر تولید سوپراکسید نوتروفیل به میزان تقریبی ۱۰٪ حد طبیعی برگردد، مقاومت در برابر عفونت تا حدود زیادی فزونی می‌یابد. در ایالات متحده درمان با  $IFN-\gamma$  در حال حاضر برای درمان CGD وابسته به X در برخی مراکز درمانی به کار می‌رود.

### نقایص چسبندگی لکوسیت‌ها

نقایص چسبندگی لکوسیتی گروهی از اختلالات اتوزومی مغلوب هستند که از طریق نقص در مولکول‌های چسبان اندوتلیال و لکوسیتی به وجود می‌آیند. این بیماری‌ها با نقص لکوسیتی مخصوصاً نوتروفیل‌ها، در فراخوانی به مناطق عفونت مشخص می‌شوند که منجر به پریودونتیت (periodontitis) شدید و سایر عفونت‌های راجعه باکتریایی می‌شوند که در اوایل زندگی آغاز می‌شوند و با ناتوانی در تولید چرک مشخص می‌شوند. انواع مختلف نقایص چسبندگی لکوسیتی توسط موتاسیون‌های ژن‌های مختلف ایجاد می‌شوند.

### ● نقص چسبندگی لکوسیت نوع ۱ (*Leukocyte*)

*adhesion deficiency type 1 [LAD-1]* یک بیماری اتوزومی مغلوب نادر است که با عفونت‌های باکتریایی و قارچی راجعه و اختلال در التیام زخم مشخص می‌شود. افتادن بند ناف (که به طور طبیعی در پی التهاب و ارتشاح نوتروفیلی انجام می‌شود) با تأخیر رخ می‌دهد و لکوسیتوز نیز شایع است. در این بیماران، بیشتر اعمال وابسته به چسبندگی لکوسیت‌ها نقص دارند که شامل چسبیدن به اندوتلیوم، تجمع و کموتاکسی نوتروفیل‌ها، فاگوسیتوز و سایتوتوکسی‌سیت با واسطه نوتروفیل‌ها، سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T می‌باشند. اساس مولکولی این نقص، عدم یا کاهش بروز  $\beta_2$  - اینتگرین‌ها (خانواده گلیکوپروتئین‌های هتروداایمر CD18 و CD11) است که در نتیجه موتاسیون‌های مختلف در ژن CD18 می‌باشد.  $\beta_2$  اینتگرین‌ها شامل آنتی‌ژن وابسته به عملکرد لکوسیتی - ۱ ( $LFA-1$  یا  $CD11aCD18$ )،  $Mac-1$  ( $CD11bCD18$ ) و  $p150,95$  ( $CD11cCD18$ ) می‌باشند. این پروتئین‌ها در چسبیدن لکوسیت‌ها به سایر سلول‌ها به ویژه سلول‌های اندوتلیال و نیز اتصال لنفوسیت‌های T به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) شرکت می‌کنند (فصل ۳ را ببینید).

### ● نقص چسبندگی لکوسیت نوع ۲ (*Leukocyte*)

*adhesion deficiency type 2 [LAD-2]* بیماری نادر دیگری است مشابه LAD-1 که در کودکان به همراه عفونت‌های راجعه و لکوسیتوز می‌باشد اما آنها همچنین نقایص تکاملی شدید نشان می‌دهند. LAD2 از فقدان سیالین - لوئیس X (sialyl Lewis X) ناشی می‌شود که لیگاند کربوئیدراتی تتراساکاریدی بر سطح نوتروفیل‌ها و سایر لکوسیت‌ها است و برای اتصال آنها به سلکتین - E و سلکتین - P بر سطح اندوتلیوم فعال شده با سایتوکاین مورد نیاز می‌باشد (به فصل ۳ نگاه کنید) این نقص در اثر موتاسیون در ژن انتقال‌دهنده گوانوزین دی‌فسفات (GDP) فوکوز به وجود می‌آید که مسئول انتقال فوکوز به سیستم گلژی است و سبب نقص در سنتز سیالین لوئیس X می‌شود. فقدان سیالین لوئیس X منجر به اختلال در اتصال لکوسیت‌ها به اندوتلیوم، عدم غلتیدن لکوسیتی rolling و بنابراین نقص در فراخوانی لکوسیت‌ها به محل‌های عفونت، می‌شود. این

NK می‌شود که اختلالاتی فراتر از فقدان فعالیت ADCC را دربر می‌گیرد. این که چرا CD16 به میزان وسیعی برای عملکرد سلول NK لازم است، مشخص نیست. بیماران عفونت‌های شدیدی با ویروس‌ها به ویژه خانواده‌های هرپس ویروس و پاپیلوما ویروس را نشان می‌دهند.

#### سندرم چدیاک - هیگاشی (Chédiak-Higashi)

(syndrome) یک بیماری اتوزومی مغلوب نادر است که با عفونت‌های راجعه به وسیلهٔ باکتری‌های چرکزا، آلبینیسم نسبی چشمی - جلدی (partial oculocutaneous albinism) و ار تشاح لنفوسیت‌های غیر سرطانی به اندام‌های مختلف مشخص می‌شود. نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های این بیماران دارای لیزوزوم‌های غول‌پیکر هستند. این بیماری در اثر موتاسیون‌هایی در ژن کدکننده پروتئین LYST، به وجود می‌آید که جابجایی داخل سلولی لیزوزوم‌ها را تنظیم می‌کند. این موتاسیون‌ها سبب نقص در ادغام فاگوزوم - لیزوزوم در نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها (کاهش مقاومت در برابر عفونت)، نقص در ایجاد ملانوزوم در ملانوسیت‌ها (ایجاد آلبینیسم)، اختلالات لیزوزومی در سلول‌های سیستم عصبی (نقایص عصبی) و همچنین، پلاکت‌ها (اختلالات خونریزی‌دهنده) می‌شوند. لیزوزوم‌های غول‌پیکر موجود در نوتروفیل‌ها، در طول بلوغ این سلول‌ها از پیش‌سازهای میلوئیدی، به وجود می‌آیند. بعضی از این پیش‌سازهای نوتروفیلی، به صورت نابالغ می‌میرند که سبب لکوپنی متوسط می‌شود. در نوتروفیل‌های زنده مانده، ممکن است میزان آنزیم‌های لیزوزومی که وظیفهٔ نابود کردن میکروب‌ها را در حالت طبیعی دارند، کاهش یابد. این سلول‌ها از نظر کموتاکسی و فاگوسیتوز نیز دچار نقص هستند که باعث اختلال هرچه بیشتر در فعالیت میکروب‌کشی آنها می‌گردد. عملکرد سلول‌های NK در این بیماران، دچار نقص است که احتمالاً به علت اختلال در گرانول‌های سیتوپلاسمی است که پروتئین‌های واسطه سایتوتوکسیسیته را ذخیره می‌کنند. شدت نقص عملکردی لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTL)، در بین بیماران متغیر است. یک نژاد موش به نام موش بز (beige mouse) یک موتاسیون در ژن هومولوگ موشی LYST را با خود حمل می‌کند و این موتاسیون با اختلال عملکرد سلول‌های NK و لیزوزوم‌های غول‌پیکر در لکوسیت‌ها همراه می‌باشد.

اختلال در فوکوزیلاسیون که در LAD-2 دیده می‌شود، در فنوتیپ گروه خونی بمبئی (Bombay) نیز شرکت می‌کند. که به علت نبود گلیکان فوکوزیلهٔ H که قسمت مرکزی آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی A، B و O را تشکیل می‌دهد رخ می‌دهد. از آنجا که LAD-2 چندین علامت بالینی غیرایمونولوژیک مرتبط با نقص در متابولیسم فوکوز دارد، این بیماری را نقص مادرزادی گلیکوزیلاسیون (CDG) نیز می‌نامند.

● **نقص چسبندگی لکوسیته نوع ۳ (LAD-3)** بیماران مانند LAD-1، علائم بالینی نظیر عفونت‌های مکرر باکتریایی و تأخیر در افتادن بند ناف را نشان می‌دهند اما همچنین نقایص خونریزی‌دهندهٔ تهدیدکنندهٔ حیات که نیاز به انتقال خون را ایجاب می‌کند به دنبال نقص در تجمع پلاکت‌ها، هر چند که شمارش پلاکت‌های خون نرمال باشد، رخ می‌دهد. این نقص به دلیل ضعف مسیر سیگنال‌دهی درون به بیرون رخ می‌دهد که فعال‌سازی اینتگرین القاء شده به وسیله کموکاین را که جهت اتصال محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم و تجمع پلاکتی لازم است، میانجی‌گری می‌کند (فصل ۳ را ببینید). در یک زیر رده از بیماران موتاسیون در ژن کدکننده KINDLIN3، یک پروتئین که به دم سیتوپلاسمی برخی از اینتگرین‌ها متصل می‌شود و در سیگنال‌رسانی دخالت دارد، بیماری می‌باشد.

#### نقص در سلول‌های NK و فاگوسیت‌ها

بیماران نادری به علت موتاسیون‌های اتوزومی غالب در ژن کدکننده فاکتور نسخه‌برداری GATA-2 فاقد سلول‌های NK هستند. فقدان فعالیت GATA-2 سبب کاهش جمعیت‌های پیش‌ساز در مغز استخوان و در نتیجه نقص سلول‌های NK و همچنین کاهش منوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B می‌شود. همچنین موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب در minichromosome maintenance MCM4 (complex component 4) که یک DNA هلیکاز است، سبب فقدان سلول‌های NK همراه با نارسایی آدرنال و تأخیر رشد می‌شود. موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب مؤثر بر CD16 (FcγRIIIA) که یک پذیرنده Fc است و ADCC را میانجی‌گری می‌کند، منجر به از دست رفتن عملکرد سلول



## نقایص ارثی در مسیرهای پذیرنده شبه تول (Toll-like Receptor)، انتقال سیگنال NF-κB و اینترفرون نوع ۱

نقایص ارثی در پاسخ‌های وابسته به TLR، نادر هستند و سبب فنوتیپ‌های بالینی نسبتاً محدودی می‌شوند. موتاسیون در TLR3 ابتلا به انسفالیت‌های ناشی از هرپس سیمپلکس را به دنبال دارد. تقریباً همه ویروس‌ها نظیر ویروس‌های DNA مثل هرپس ویروس‌ها، نسخه‌های RNA دورشته‌ای (dsRNA) تولید می‌کنند که توسط TLR3 شناسایی می‌شوند (فصل ۴ را ببینید). مسیر اصلی سیگنال‌رسانی پایین‌دست اغلب TLRها و نیز پذیرنده IL-1 (IL-1R)، آداپتور MyD88 و کینازهای IRAK-4 و IRAK-1 را درگیر می‌کند (فصل ۴ را ببینید)، و این مسیر منجر به القای سایتوکاین‌های پیش‌التهابی وابسته به NF-κB می‌شود. افراد دارای موتاسیون در MyD88 و IRAK4 در اوایل زندگی عفونت‌های شدید با باکتری‌های مهاجم به ویژه پنومونی پنوموکوکی را تجربه می‌کنند. عفونت‌ها در مراحل بعدی زندگی شدت کمتری خواهند داشت. مسیر انتقال سیگنال TLR3، پروتئین آداپتور TRIF را به جای MyD88 و TBK1، که یک سرین ترئونین کیناز است و در پایین دست TRIF عمل می‌کند، به کار می‌برد تا IRF3 و NF-κB را به شکل غیرمعمولی فعال کند. موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب در TRIF و اتوزومی غالب مؤثر بر لیگاز E3 TRAF3 همچنین سبب مستعد شدن به انسفالیت‌های ناشی از هرپس سیمپلکس می‌شود. موتاسیون‌های اتوزومی غالب ژن کدکننده TBK1 فنوتیپ مشابهی ایجاد می‌کنند. TLRهای ۳، ۷، ۸ و ۹ اسیدهای نوکلئیک را شناسایی می‌کنند، در اندوزوم‌ها قرار گرفته‌اند و برای عملکرد خود به یک پروتئین به نام UNC93B (uncoordinated 93B) نیاز دارند. UNC93B یک پروتئین غشایی رتیکولوم اندوپلاسمیک است که با TLRهای اندوزومال زمانی که در رتیکولوم اندوپلاسمیک ساخته می‌شوند، وارد واکنش می‌شود و به آنها کمک می‌کند که این TLRها را به اندوزوم‌ها تحویل دهد. پروتئین UNC93B، همچنین برای سیگنال‌رسانی توسط TLRهای اختصاصی اسید نوکلئیک ضروری است. موتاسیون‌های هتروزیگوت TLR3 و همچنین موتاسیون‌های هموزیگوت

UNC93B سبب کاهش تولید اینترفرون نوع ۱ و همچنین افزایش استعداد ابتلا به انسفالیت‌های ناشی از هرپس سیمپلکس می‌شود.

سیگنال‌رسانی پایین‌دست TLRهای اندوزومی منجر به ساخت و ترشح اینترفرون‌های نوع ۱ می‌شود که به پذیرنده‌های اینترفرون نوع ۱ متصل می‌شوند و فاکتور نسخ‌بردار (signal transducer and STAT1 activator of transcription 1) را فعال می‌کنند. در بعضی بیماران، موتاسیون‌های STAT1 که منجر به از دست رفتن عملکرد آن می‌شوند، با عفونت‌های ویروسی شدید به ویژه انسفالیت ناشی از هرپس سیمپلکس مرتبط هستند. این یافته که موتاسیون در خود TLR3 یا در ژن‌هایی که روی استقرار و سیگنال‌رسانی TLR3 اثر می‌گذارد همگی باعث افزایش استعداد ابتلا به انسفالیت هرپس سیمپلکس می‌شود و نشان می‌دهد که تولید اینترفرون تیپ ۱ پایین‌دست در فعال شدن TLR3 و دفاع علیه این عفونت در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) تعیین کننده است. جالب است که بیماران دچار فرم حاد COVID-19 (و نه فرم خفیف‌تر بیماری) به طور متداول دارای موتاسیون‌هایی در TLR3 و ژن‌های پایین‌دست مرتبط با تولید اینترفرون تیپ ۱ می‌باشند.

برخی از نقایص ایمنی در اثر اختلالاتی ایجاد می‌شوند که به صورت اختصاصی فعال شدن NF-κB را تحت تأثیر قرار می‌دهند. موتاسیون‌های نقطه‌ای در مهارکننده κB kinase γ یا IKKγ که به عنوان تنظیم کننده ضروری فاکتور هسته‌ای κB یا nuclear factor κB (NEMO) essential modulator نیز شناخته می‌شود و یک جزء از کمپلکس IκB kinase را کد می‌کند که برای فعال شدن NF-κB مورد نیاز است، در ایجاد وضعیت وابسته به X مغلوب به نام دیسپلازی اکتودرمال آنهیدروتیک همراه با نقص ایمنی (anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency) یا EDA-ID مشارکت می‌کند. در این بیماری تمایز ساختارهای مشتق از اکتودرم، غیرطبیعی است و عملکرد ایمنی در تعدادی از مسیرها مختل است. پاسخ به سیگنال‌های TLR و همچنین سیگنال‌های CD40 محدود شده است. این بیماران از عفونت با باکتری‌های چرک‌زای کپسول‌دار به همان میزان پاتوژن‌های باکتریایی داخل سلولی شامل مایکوباکتریوم‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌هایی نظیر

## نقایص ایمنی مختلط شدید

## (Severe Combined Immunodeficiencies)

نقایص ایمنی که هم ایمنی هومورال و هم ایمنی با واسطه سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، به عنوان نقایص ایمنی مختلط شدید (SCID) نامیده می‌شوند (جدول ۳-۲۱). SCID معمولاً در نتیجه اختلال در تکامل لنفوسیت T که منجر به نقص در ایمنی سلولی با یا بدون نقص در بلوغ سلول B می‌گردد، ایجاد می‌شود. زمانی که مانعی در تکامل سلول‌های B وجود ندارد، نقص در ایمنی هومورال به علت عدم یاری سلول‌های T به وجود می‌آید.

بیماران مبتلا به SCID از عفونت‌های شدید تهدید کننده حیات شامل پنومونی مننژیت و باکتری می‌برند. در میان خطرناک‌ترین ارگاناسم‌ها در زمینه SCID، نوعی قارچ درون سلولی به نام پنوموسیستیس ژیرووسی (Pneumocystis jiroveci) وجود دارد که می‌تواند در بیماران SCID، پنومونی شدید ایجاد کند. بسیاری از ویروس‌ها در بیماران مبتلا به SCID، بیماری وخیم ایجاد می‌کنند. در کودکان سالم، عفونت آبله مرغان (واریسلا) به پوست و غشاهای مخاطی محدود می‌گردد و معمولاً این کودکان بعد از چند روز بهبود می‌یابند، اما در بیماران مبتلا به SCID، این عفونت گسترش می‌یابد و ریه‌ها، کبد و مغز را گرفتار می‌کند. سایتمگالوویروس (CMV) که در اکثریت افراد به صورت یک عفونت مخفی وجود دارد، در بیماران مبتلا به SCID ممکن است به راحتی از مادران مبتلا به SCID به نوزادان سرایت کرده و باعث بروز پنومونی کشنده در آنها گردد. عفونت‌های گوارشی در کودکان مبتلا به SCID شایع هستند، عموماً توسط روتاویروس‌ها، CMV، گونه‌های کریپتوسپوریدیوم و ژiardیا لامبلیا به وجود می‌آیند و منجر به سوءجذب و اسهال مداوم می‌شوند.

همچنین در کودکان مبتلا به SCID ممکن است عفونت‌های ناشی از واکسن‌های زنده ضعیف شده گسترش یابد. این واکسن‌ها در کودکان با ایمنی طبیعی آسیب‌رسان نیستند. واکسن‌های آبله مرغان، سرخک، اوریون، سرخچه و روتاویروس واکسن‌های ویروسی زنده هستند و کودکان مبتلا به SCID ممکن است به وسیله این واکسن‌ها به عفونت‌های جدی ناشی از آنها مبتلا شوند.

در برخی بیماران مبتلا به SCID نوعی راش پوستی

پنوموسیستیس جیروسی (Pneumocystis jirovesi) (بحث بعدی در قسمت سندرم‌های هایپر IgM را ببینید)، رنج می‌برند.

نقایص مسیر IL-12/IFN- $\gamma$ 

IL-12 توسط سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها ترشح می‌شود و سیگنال‌رسانی IL-12R، ساخت IFN- $\gamma$  توسط سلول‌های T یاریگر، سلول‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های NK را تحریک می‌کند (فصل ۴ و ۱۰ را ببینید). موتاسیون در ژن‌های کدکننده IL-12P40، Zنجیره IL-12R $\beta$ 1 و هر دو زنجیره پذیرنده IFN- $\gamma$ ، همچنین برخی موتاسیون‌های STAT1 و IKK $\gamma$ /NEMO منجر به افزایش استعداد ابتلا به گونه‌های مایکوباکتریوم محیطی (که اغلب مایکوباکتریای غیرمعمول (atypical) نامیده می‌شوند)، همانند مایکوباکتریوم آویوم (avium)، مایکوباکتریوم کانزاسی (kansasi) و مایکوباکتریوم فورتویتوم (fortuitum) می‌شود. اصطلاح استعداد مندلی به بیماری مایکوباکتریال MSDS یا Mendeling Susceptibility to Mycobacterial Disease برای این بیماری‌ها به کار برده می‌شود که در این بیماری‌ها افراد مستعد ابتلا به بیماری شدیدی می‌شوند که توسط مایکوباکتریوم‌های با حدت کمتر که در افراد سالم نمی‌تواند بیماری ایجاد کند و نیز باکتری‌های مختلف نظیر سالمونلا و قارچ‌ها و گونه‌های ویروسی و سایر پاتوژن‌های داخل سلولی، به وجود می‌آید.

## نقایص تکامل طحال

تکامل طحال ممکن است به علت شرایط اتوزومی غالب (و گاهی اسپورادیک)، که تحت عنوان فقدان مادرزادی طحال (Isolated Congenital Asplenia) نامیده می‌شود، دچار اختلال گردد. در این بیماران موتاسیون‌های هتروزیگوت missense در NBX2.5 که یک فاکتور نسخه‌برداری را کد می‌کند یافت شده است. فقدان طحال ممکن است در اثر موتاسیون در ژن‌هایی ایجاد شود که قرارگرفتن اندام‌ها در سمت راست یا چپ بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بیماران مبتلا به فقدان مادرزادی طحال متناوباً دچار عفونت‌های شدید با باکتری‌های کپسول‌دار به ویژه استرپتوکوک نومونیا می‌شوند.



## جدول ۳-۲۱. نقایص ایمنی مختلط شدید

بیماری	نقایص عملکردی	مکانیسم نقص
<b>نقص در تکامل تیموس</b>		
نقص در نقطه کنترل Pre-TCR	سلول های T کاهش یافته، سلول های B نرمال یا کاهش یافته، Ig سرمی کاهش یافته	موتاسیون در $CD45$ ، $CD3D$ ، $CD3E$ ، $ORAI1$ (جزء شبکه $STIM1$ ، $CRAC$ )
سندرم دی جورج	سلول های T کاهش یافته، سلول های B نرمال، Ig سرمی نرمال یا کاهش یافته	حذف $22q11$ ، موتاسیون های فاکتور نسخه برداری $T box-1$ ( $TBX1$ )
نقص FoxN1	آپلازی تیموسی با نقص تکامل سلول T	موتاسیون مغلوب در $FOXN1$
نقص زنجیره $TCR\alpha$	فقدان سلول $T\alpha\beta$ ، سلول $T\gamma\delta$ نرمال، عفونت های مکرر و خودایمنی	حذف اتوزوم مغلوب در ناحیه C زنجیره $TCR\alpha$
نقص خروج سلول های T از تیموس و نقص سیگنال رسانی در سلول T	کاهش شدید تمامی سلول های T محیطی	موتاسیون هایی در $RHOH$ و $MST1$
از دست رفتن گزینشی سلول های $CD4^+$ و نقص سیگنال رسانی سلول T	کاهش سلول های $CD4^+$ T	موتاسیون هایی در $LCK$ و $UNC119$
سندرم لنفوسیت برهنه	نقص در بروز MHC کلاس II و نقص در سلول های $CD4^+$ T. نقص در پاسخ های ایمنی سلولی و پاسخ های ایمنی هومورال وابسته به T	نقص در فاکتورهای نسخه برداری تنظیم کننده بروز ژن MHC کلاس II از جمله $CIITA$ ، $RFXANK$ ، $RFX5$ و $RFXAP$
نقص MHC کلاس I	کاهش سطح MHC کلاس I، کاهش لنفوسیت های $CD8^+$ T	موتاسیون در $TAP1$ ، $TAP2$ و $TAPASIN$
دیس ژنزی رتیکولار	سلول های T، B و میلوئیدی کاهش یافته	موتاسیون در $AK2$
<b>نقایص در مسیرهای اضطرابی نوکلئوتیدی</b>		
نقص ADA	کاهش پیشرونده سلول های T، B و NK، کاهش Ig سرمی	موتاسیون هایی در ژن ADA، منجر به تجمع متابولیت های سمی در لنفوسیت ها می شود
نقص PNP	کاهش پیشرونده سلول های T، B و NK، کاهش Ig سرمی	موتاسیون هایی در ژن PNP، منجر به تجمع متابولیت های سمی در لنفوسیت ها می شود
<b>نقایص در انتقال سیگنال سایتوکاینی</b>		
SCID وابسته به X	کاهش شدید سلول های T؛ افزایش یا طبیعی بودن سلول های B، کاهش Ig سرمی	موتاسیون هایی در ژن زنجیره $\gamma$ مشترک پذیرنده سایتوکاینی، اختلال در تکامل سلول T به علت فقدان سیگنال های مشتق از $IL-7$
فرم های اتوزوم مغلوب	کاهش شدید سلول های T، افزایش یا طبیعی بودن سلول های B، کاهش Ig سرمی	موتاسیون هایی در $IL7RA$ ، $JAK3$
<b>نقایص در نوترکیبی V(D)J</b>		
نقص RAG1 یا RAG2*	سلول های T و B کاهش یافته؛ Ig سرمی کاهش یافته؛ فقدان یا نقص سلول های T و B	نقص مرحله شکستگی (cleavage) در نوترکیبی $V(D)J$ ، موتاسیون در RAG1 یا RAG2
نقص ترمیم شکستگی DNA دورشته ای	سلول های T و B کاهش یافته، Ig سرمی کاهش یافته؛ فقدان یا نقص سلول های T و B	اختلال در جدا شدن نواحی سنجاق سری حین نوترکیبی $V(D)J$ ، موتاسیون در $CERNUNNOS$ ، $DNA-PKcs$ ، $ARTEMIS$ ، $ATM$ ، $MRE11$ ، $NBS1$ ، $LIG4$

\* موتاسیون های هیپومورفیک در ژن های RAG و ARTEMIS می توانند در ایجاد سندرم Omenn شرکت کنند.

ADA, adenosine deaminase; AK2, adenylate kinase 2; ATM, ataxia-telangiectasi mutated; CRAC, calcium release activated channel; DNA-dependent protein kinase catalytic subunit; ILG-4, DNA ligase 4; MRE11, meiotic recombination homologue 11; NBS1, Nijmegen breakpoint syndrome 1; PNP, purine nucleoside phosphorylase

غیرطبیعی را به ارث می‌برند، بیماری را بروز می‌دهند. چون سلول‌های در حال تکامل جنس مؤنث به طور تصادفی یکی از کروموزوم‌های X خود را غیرفعال می‌کنند، در نتیجه در یک زن ناقل، آلل طبیعی کدکننده پروتئین ۷۰٪ کارا در نیمی از پیش‌سازهای لنفوسیتی بارز نخواهد شد. این سلول‌ها نمی‌توانند تکامل پیدا کنند و در نتیجه تمام لنفوسیت‌های بالغ در یک زن ناقل، کروموزوم X یکسانی (حامل آلل موتاسیون یافته) را غیرفعال کرده‌اند. برعکس، نیمی از سلول‌های غیرلنفوای یکی از کروموزوم‌های X خود و نیمی، کروموزوم X دیگر را غیرفعال می‌کنند. بنابراین با مقایسه غیرفعال شدن کروموزوم X در سلول‌های لنفوای و غیرلنفوای گاهی می‌توان ناقلین آلل موتاسیون یافته را شناسایی کرد. همانطوری که در قسمت بعدی شرح داده خواهد شد، استفاده غیر تصادفی از کروموزوم‌های X در لنفوسیت‌های بالغ، مشخصه زنان ناقل سایر موتاسیون‌های ژنی وابسته به X که تکامل لنفوسیت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند، نیز می‌باشد که بعداً بحث خواهد شد.

### نقص ADA و سایر اشکال SCID در اثر نقایص در متابولیسم نوکلئوتیدها

شایعترین علت SCID اتوزومی مغلوب، نقص یک آنزیم به نام آدنوزین دامیناز (ADA) است که به علت موتاسیون‌هایی در ژن ADA به وجود می‌آید. ADA در مسیر اضطراری (salvage) سنتز پورین وارد عمل می‌شود و دامینه شدن غیرقابل برگشت آدنوزین و ۲-داکسی آدنوزین را به ترتیب به اینوزین و ۲-داکسی اینوزین کاتالیز می‌کند. نقص آنزیم منجر به تجمع داکسی آدنوزین و پیش‌سازهای آن یعنی S - آدنوزیل هوموسیستئین و داکسی - آدنوزین تری فسفات (dATP) می‌گردد. اثرات سمی متعددی نظیر مهار ساخت DNA به این محصولات فرعی نسبت داده می‌شوند. اگرچه ADA در بسیاری از انواع سلول‌ها وجود دارد، ولی لنفوسیت‌های در حال تکامل در مقایسه با سایر انواع سلول‌ها کارایی چندانی در تجزیه dATP به ۲-داکسی آدنوزین ندارند و در نتیجه بلوغ لنفوسیت‌ها به نقص ADA بسیار حساس می‌باشد. سایر خصوصیات بیماری می‌توانند شامل گری، اختلالات مفاصل غضروفی دنده‌ای (کوستوکوندرال)، آسیب کبدی و اختلالات رفتاری باشند.

مزمین ایجاد می‌گردد که معمولاً با عفونت اشتباه می‌شود. این راش در حقیقت بر اثر واکنش پیوند علیه میزبان به وجود می‌آید که در آن سلول‌های T مادری وارد بدن جنین می‌شوند ولی پس زده نمی‌شوند (زیرا جنین فاقد سیستم ایمنی کاراست) و علیه آنتی‌ژن‌های آلونیک پدیری در بافت‌های نوزاد واکنش می‌دهند.

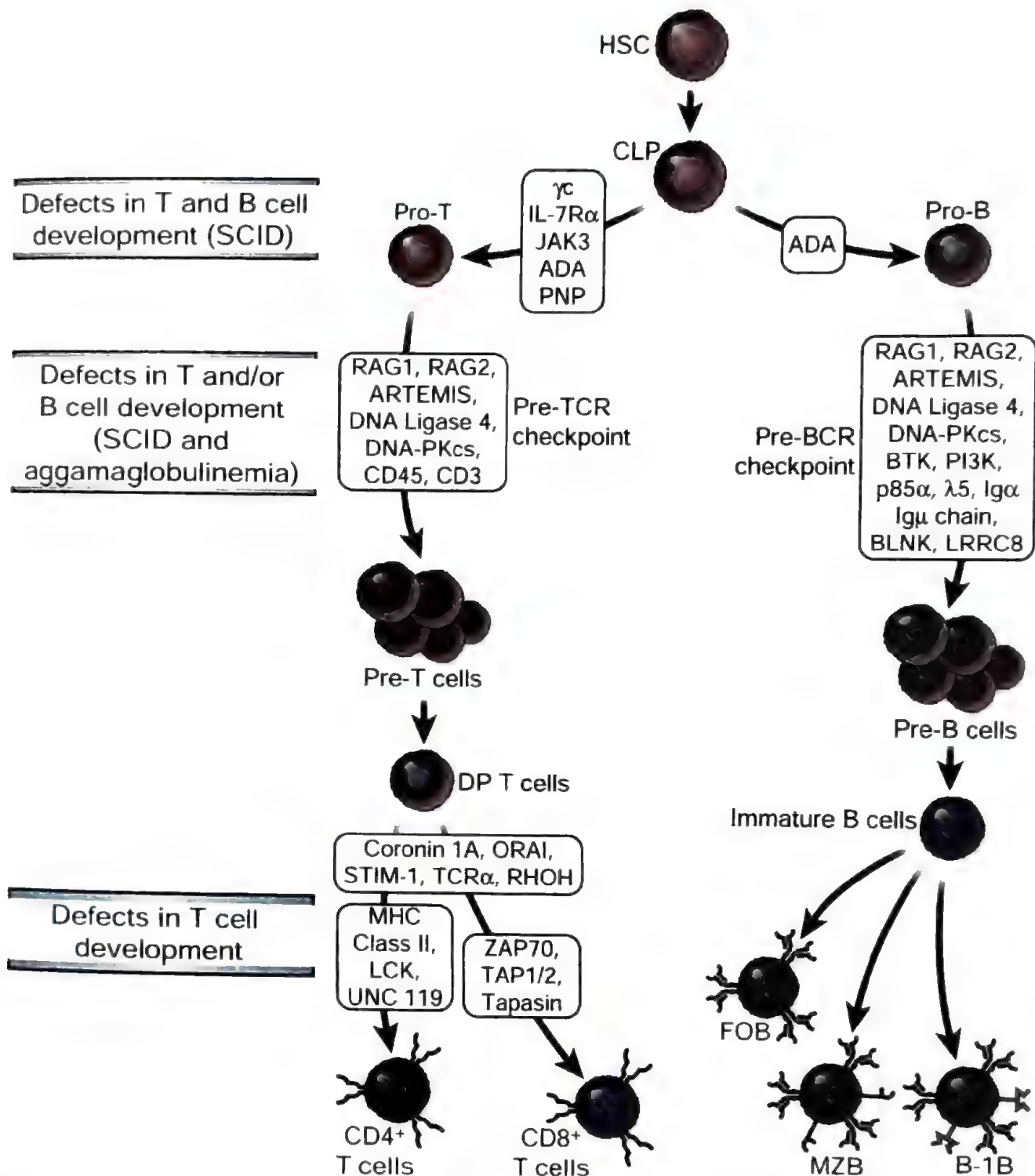
**موتاسیون در ژن‌های درگیر در مراحل مختلف تکامل لنفوسیتی ممکن است سبب SCID شوند (شکل ۱-۲۱).** فرایند بلوغ لنفوسیت‌های T و B از سلول‌های بنیادی خونساز تا لنفوسیت‌های متعهد عملکردی بالغ شامل تکثیر پیش‌سازهای لنفوسیتی، بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی و انتخاب سلول‌های با خصوصیات مفید می‌باشد (فصل ۸ را ببینید). نقایص در بسیاری از این مراحل در اشکال مختلف SCID توصیف شده‌اند شامل نقص در تکامل تیموس، متابولیسم پورین و سیگنال‌رسانی سایتوکاین‌ها. حدود ۵۰٪ از SCID ها اتوزومی مغلوب هستند، بقیه X-linked می‌باشند.

### SCID وابسته به X

SCID وابسته به X به علت وقوع موتاسیون در ژن کدکننده زنجیره ۷ مشترک (۷۰٪) به وجود می‌آید که در پذیرنده‌های سایتوکاینی نظیر IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 و IL-15 مشترک است (به فصل ۷ نگاه کنید). SCID وابسته به X با اختلال در بلوغ سلول‌های T و NK همراه با کاهش شدید تعداد سلول‌های T بالغ و سلول‌های NK مشخص می‌شود، در حالی که تعداد سلول‌های B معمولاً طبیعی یا افزایش یافته می‌باشد. این بیماری به علت ناتوانی سایتوکاین لنفوسیت‌ساز IL-7 در تحریک رشد تیموسیت‌های نابالغ می‌باشد زیرا این سایتوکاین از همان زنجیره ۷۰٪ برای انتقال سیگنال استفاده می‌کند. نقص ایمنی هومورال در این بیماری به فقدان یاری سلول‌های T در تولید آنتی‌بادی نسبت داده می‌شود. علاوه بر این، پذیرنده IL-15 که برای تکامل سلول‌های NK مورد نیاز است، نیز از زنجیره ۷۰٪ برای انتقال سیگنال استفاده می‌کند و فقدان عملکرد IL-15 مسئول کاهش سلول‌های NK می‌باشد.

زنان هتروزیگوت معمولاً از نظر فنوتایپ جزء ناقلین طبیعی محسوب می‌شوند ولی مردانی که کروموزوم X





شکل ۱-۲۱. نقایص ایمنی حاصل از نقص در بلوغ سلول‌های B و T. نقایص ایمنی اولیه که بر اثر نقایص ژنتیکی در بلوغ لنفوسیت‌ها حاصل می‌شوند، نشان داده شده‌اند. ژن‌های کد کننده پروتئین‌های نشان داده شده در بیماران نقص ایمنی دچار جهش می‌باشند. این نقایص ممکن است تنها تکامل سلول‌های T یا B یا هر دو را تحت تأثیر قرار دهند.

These defects may affect T cell maturation alone, B cell maturation alone. ADA, Adenosine deaminase; B-1B, B-1 B cells; BCR, B cell receptor; CLP, common lymphoid progenitor; DP, double-positive; FOB, follicular B cells; HSC, hematopoietic stem cell; IL, interleukin; MHC, major histocompatibility complex; MZB, marginal zone B cells; PNP, purine nucleoside phosphorylase; SCID, severe combined immunodeficiency.

**نقص ایمنی مختلط شدید در اثر نقایصی در نوترکیبی V(D)J و سیگنال‌رسانی نقطه کنترل pre-TCR**

فقدان نوترکیبی V(D)J منجر به نقص در بروز Pre-T cell receptor و Pre-B cell receptor (pre-BCR) و توقف در تکامل سلول T و B می‌شود. موتاسیون‌هایی در ژن‌های RAG1 یا RAG2 (که محصولات پروتئینی آنها مرحله شکستگی را در جریان نوترکیبی V(D)J میانجی‌گری می‌کنند) یا ژن ARTEMIS، که اندونوکلازی را کد می‌کند که نواحی سنجاق سری انتهای کدکننده (coding-end hairpins) را حین نوترکیبی V(D)J جدا می‌کند، همگی منجر به نقص نوترکیبی V(D)J می‌شوند. این بیماری‌ها نادر هستند، اما درصد زیادی از اشکال اتوزومی مغلوب SCID را تشکیل می‌دهند. عملکرد این ژن‌ها در فصل ۸ بحث شده‌اند. در کودکان دارای این موتاسیون‌ها، لنفوسیت‌های T و B وجود ندارند و ایمنی به شدت تضعیف شده است. موتاسیون‌ها در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های دخیل در ترمیم شکست دورشته‌ای / اتصال انتها‌های غیرهمسان DNA نیز، به علت نقایص بازآرایی V(D)J، منجر به SCID می‌شوند. آنها شامل ژن‌های کدکننده زیرواحد کاتالیتیک پروتئین کیناز وابسته به DNA (DNA-PK) و DNA لیگاز ۴، می‌باشند. نقایص ژنتیکی در این فرآیند اتصال انتهای نیز منجر به افزایش حساسیت سلولی به تابش اشعه می‌شود و می‌تواند منجر به سایر تظاهرات همانند میکروسفالی، بدشکلی‌های صورت و تکامل ناقص دندان شود.

اگرچه بیشتر اشکال اتوزومی مغلوب SCID به موتاسیون‌هایی در ADA، RAG1، RAG2 و ARTEMIS مربوط هستند، اشکال دیگر این سندرم در اثر موتاسیون‌هایی در ژن‌های کدکننده CD45 فسفاتاز (که تنظیم‌کننده مثبت کینازهای خانواده SRC همانند FYN، LCK و LYN می‌باشند) و موتاسیون‌هایی در زنجیره‌های  $\delta$  یا  $\epsilon$  از CD3 یا در زنجیره  $\zeta$  مرتبط با CD3 ایجاد می‌شوند. این موتاسیون‌ها باعث اختلال در سیگنال‌رسانی pre-TCR می‌شود که منجر به توقف در تکامل سلول T  $\alpha\beta$  می‌شوند.

یک نقص اختصاصی در تکامل سلول‌های  $\alpha\beta$ T که تظاهر بالینی آن به فرم عفونت‌های راجعه ویروسی می‌باشد،

نقص ADA باعث کاهش تعداد سلول‌های B و T می‌شود؛ شمارش لنفوسیتی در هنگام تولد طبیعی است ولی به طور خطرناکی در نخستین سال زندگی کاهش می‌یابد. در تعداد اندکی از بیماران، تعداد سلول‌های T تقریباً طبیعی است ولی این سلول‌ها در پاسخ به تحریکات آنتی‌ژنی تکثیر نمی‌یابند. نوع اتوزومی مغلوب نادرتری از SCID به علت نقص آنزیمی به نام پورین نوکلئوزید فسفوریلاز (PNP) به وجود می‌آید که در کاتابولیسم پورین شرکت می‌نماید. PNP تبدیل اینوزین به هایپوگزانتین و گوانوزین به گوانین را کاتالیز می‌کند و نقص آن منجر به تجمع داکسی گوانوزین و داکسی گوانوزین تری فسفات می‌گردد که اثرات سمی بر روی لنفوسیت‌های نابالغ به ویژه سلول‌های T دارند. آنمی همولیتیک خودایمن و تخریب نورولوژیک پیشرونده نیز از خصوصیات بیماری هستند.

یک شکل مخصوصاً شدید SCID در یک بیماری به نام **دیس ژنری رتیکولار** دیده می‌شود. این اختلال نادر با عدم حضور لنفوسیت‌های B و T و بیشتر سلول‌های رده میلوئید نظیر گرانولوسیت‌ها مشخص می‌شود و به علت یک نقص در تکامل پیش‌تازهای لنفوئید و میلوئید است. این بیماری اتوزومی مغلوب به علت یک موتاسیون در ژن آدنیلات کیناز ۲ (AK2) ایجاد می‌شود. پروتئین AK2، سطح آدنوزین دی فسفات را تنظیم می‌کند و در غیاب AK2، افزایش آپوپتوز در پیش‌سازهای لنفوئیدی و میلوئیدی دیده می‌شود.

### موتاسیون‌های اتوزومال مغلوب در اجزای انتقال سیگنال سابتوکاینی

تعدادی از بیماران مبتلا به یک بیماری که از نظر بالینی مشابه SCID وابسته به X هستند، الگوی توارث اتوزومی مغلوب را نشان می‌دهند. این بیماران موتاسیون‌هایی در زنجیره  $\alpha$  پذیرنده IL-7 یا کیناز JAK3 دارند که این کیناز با زنجیره  $\gamma\epsilon$  در ارتباط می‌باشد و برای انتقال سیگنال توسط این پذیرنده مورد نیاز است (به فصل ۷ نگاه کنید). بیماران با موتاسیون‌های ژن کدکننده زنجیره IL-7R $\alpha$ ، یک نقص در تکامل سلول T دارند اما تکامل سلول NK در آنها طبیعی است، زیرا سیگنال‌رسانی IL-15 تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد و تعداد سلول‌های B نیز طبیعی می‌باشد.



**سندرم دی جرج (DiGeorge syndrome) و سایر اشکال SCID به علت نقص در تکامل اپی تلیوم تیموسی**

نقص کامل یا نسبی تکامل اولیه تیموسی می تواند موجب اختلال در بلوغ سلول T گردد. شایع ترین نقص در تکامل تیموسی مرتبط با SCID، در کودکان مبتلا به سندرم دی جرج دیده می شود. این نقص انتخابی سلول T به علت نقص در تکامل تیموس و غدد پاراتیروئید، همچنین سایر ساختارهایی که از کیسه سوم و چهارم حلقی در طی زندگی جنینی تکامل می یابند، ایجاد می شود. بیماری به واسطه نقص ایمنی که به دلیل هیپوپلازی یا عدم حضور (agenesis) تیموس که منجر به نقص در بلوغ سلول T و نقص ایمنی سلولی می گردد، عدم حضور غدد پاراتیروئید که موجب هومئوستاز غیرطبیعی کلسیم و انقباض عضلانی (تسانی) می گردد، تکامل غیرطبیعی عروق بزرگ و بدشکلی های صورت، مشخص می شود. بیماران مختلف درجات متغیری از این اختلالات را نشان می دهند. بیماری اکثراً به دلیل یک حذف در کروموزوم 22q11 ایجاد می شود. یک رده موشی که نقص مشابهی در تکامل تیموسی دارد، دارای یک موتاسیون در ژن کدکننده یک فاکتور نسخه برداری به نام T-box1 (TBX1) است که در ناحیه حذف شده در سندرم دی جرج قرار دارد. این احتمال وجود دارد که نقص ایمنی همراه با سندرم دی جرج تا حدودی می تواند با حذف ژن TBX1 توجیه شود.

در این سندرم، لنفوسیت های T خون محیطی وجود ندارند یا تعداد آنها به صورت قابل توجهی کاهش یافته است و این سلول ها به فعال کننده های پلئوکلونال سلول T یا واکنش های مختلط لکوسیتی پاسخ نمی دهند. سطوح آنتی بادی معمولاً طبیعی هستند اما ممکن است در بیماران مبتلا به نوع شدید، کاهش یابند. همانند سایر نقایص شدید سلول T، بیماران مستعد ابتلا به عفونت های مایکوپلازما، ویروسی و قارچی هستند. نقص ایمنی همراه با سندرم دی جرج می تواند با پیوند جنینی تیموس یا پیوند مغز استخوان تصحیح شود. با این وجود، معمولاً این درمان لازم نیست، زیرا عملکرد سلول T با افزایش سن در گروه بزرگی از بیماران مبتلا به این سندرم بهبود می یابد و معمولاً تا سن ۵ سالگی طبیعی می شود. بهبود با افزایش سن احتمالاً به دلیل

در اثر موتاسیون های هموزیگوت ژن کدکننده ناحیه ثابت زنجیره  $\alpha$  پذیرنده سلول T ( $TCR\alpha$ ) ایجاد می شود. افرادی که تحت تأثیر این موتاسیون قرار می گیرند، افزایش استعداد ابتلا به عفونت هایی مانند واریسلا زوستر مزمن و عفونت های EBV، همچنین خودایمنی و آتوپی را نشان می دهند. علائم کلینیکی شامل ائوزینوفیلی، ویتیلیگو، اکزما، آلپسی areata، آنمی همولیتیک اتوایمن می باشد. عدم تنظیم (dysregulation) ایمنی، ممکن است بازتابی از فقدان سلول های T تنظیمی باشد. تنها سلول های T که در نوزادان مبتلا به این بیماری وجود دارند، سلول های  $\gamma\delta T$  هستند.

موتاسیون های اتوزومی مغلوب در LCK که یک تیروزین کیناز مورد نیاز در سیگنال رسانی Pre-TCR و TCR را کد می کند، در SCID همراه با نقص سلول T، فقدان سلول های T تنظیمی، عفونت های مکرر و ویژگی های عدم تنظیم ایمنی (immune dysregulation) مشارکت نیز می کند.

موتاسیون های هایپومورفیک (که تنها به طور نسبی عملکرد را کاهش می دهند) در ژن های RAG یا در ARTEMIS، علت ایجاد یک بیماری به نام سندرم اومن (Omenn's syndrome) هستند که با تولید کاهش یافته سلول های B و T، نقص ایمنی و تظاهرات اتوایمنی و آلرژی مشخص می گردند. سندرم اومن از نظر فنوتیپی با SCID بسیار متفاوت است از آن جهت که موتاسیون ها در ژن های مشابه بسیار شدیدتر هستند. زیرا در این سندرم نقص ایمنی با فعال شدن بیش از حد ایمنی و خودایمنی همراه است. گرچه مکانیسم دخیل در ایجاد پاسخ بیش از حد سیستم ایمنی در این بیماری نامشخص است، این موضوع ممکن است در نتیجه پایین بودن غیرطبیعی نسبت سلول های T تنظیمی به سلول های T مجری یا در مواردی در اثر کاهش بازآرایی V(D)J و نقص در ویرایش پذیرنده در سلول های B نابالغ ایجاد شود. SCID به دلیل از دست رفتن کامل عملکرد RAG و سندرم اومن به دلیل از دست رفتن تنها بخشی از عملکرد آن رخ می دهد، این موضوع نشان می دهد که چگونه شدت نقص در یک ژن مشترک می تواند تا حد زیادی بر فنوتیپ اثر بگذارد.

### سندرم لنفوسیت برهنه و سایر نقایص گزینش مثبت سلول T

تولید سلول‌های T یگانه مثبت  $CD4^+$  و  $CD8^+$  از تیموسیت‌های دوگانه مثبت به گزینش مثبت و فرآیندهای تعهد رده‌ای بستگی دارد. موتاسیون‌های ارثی اختصاصی در ژن‌هایی که فرآیند گزینش مثبت را تنظیم می‌کنند، مانع تکامل سلول‌های  $CD4^+$  T و  $CD8^+$  می‌شود.

نقص کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) کلاس II که سندرم لنفوسیت برهنه (bare lymphocyte syndrome) نیز نامیده می‌شود، یک گروه ناهمگون نادر از بیماری‌های اتوزومی مغلوب است که بیماران مبتلا، مولکول‌های HLA-DQ، HLA-DP یا HLA-DR را بر روی لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی خود بروز نمی‌دهند یا میزان بروز آنها اندک می‌باشد و نیز توانایی بروز مولکول‌های MHC کلاس II در پاسخ به  $IFN-\gamma$  را ندارند. آنها دارای میزان طبیعی یا اندکی کاهش یافته از مولکول‌های MHC کلاس I هستند. اکثر موارد سندرم لنفوسیت برهنه به موتاسیون‌هایی در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های مورد نیاز برای تنظیم نسخه‌برداری MHC کلاس II نسبت داده می‌شود. برای نمونه، موتاسیون‌های فاکتور نسخه‌برداری RFX5 که به طور ذاتی بروز می‌کند یا فعال‌کننده نسخه‌برداری القاء شده توسط  $IFN-\gamma$  یعنی CIITA، منجر به کاهش بروز MHC کلاس II می‌شوند. ناتوانی در عرضه آنتی‌ژن باعث اختلال در گزینش مثبت سلول‌های T در تیموس همراه با کاهش تعداد سلول‌های  $CD4^+$  T بالغ و فعالسازی ناقص سلول‌های  $CD4^+$  نجات یافته در بافت‌های محیطی می‌گردد. افراد مبتلا دچار اختلال در پاسخ‌های DTH و پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T هستند. بیماری در سال اول زندگی بروز می‌کند و اگر با پیوند مغز استخوان درمان نشود، معمولاً کشنده است.

موارد اتوزومی مغلوب نقایص MHC کلاس I گزارش شده‌اند و با کاهش تعداد و عملکرد سلول‌های  $CD8^+$  T مشخص می‌شوند. در برخی موارد، عدم توانایی در بروز مولکول‌های MHC کلاس I به علت وقوع موتاسیون‌هایی در ژن کدکننده زیر واحد *TAP1* یا *TAP2* از کمپلکس TAP (انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن) می‌باشد. TAP در

حضور قسمتی از بافت تیموسی یا مناطق خارج تیموسی می‌باشد که هنوز ناشناخته مانده‌اند و عملکرد بلوغ سلول T را به عهده می‌گیرند. همچنین این احتمال وجود دارد که در این بیماران با افزایش سن، بافت تیموسی در مناطق اکتوپیک شکل گیرد (مناطق غیر از مکان طبیعی آن).

موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب FoxN1 در گروه کوچکی از بیمارانی که با SCID، آلپسی (از دست دادن مو) و دیستروفی ناخن تظاهر می‌یابند، توصیف شده‌اند. FoxN1 یک فاکتور نسخه‌برداری از خانواده سرچنگالی‌ها (Forkhead) است که برای تکامل اولیه تیموسی و ساختارهای اکتودرمی نیاز است. موش‌های Nude که به طور گسترده در تحقیقات ایمنی‌شناسی استفاده می‌شود، به دلیل موتاسیون در همین ژن فاقد تیموس و مو هستند.

جدا از نقص اولیه تیموسی نقص در ژن‌های تنظیم‌کننده خروج سلول‌های T از تیموس همچنین می‌تواند موجب SCID شود. یک نقص نادرتر در تیموس توصیف شده است که در آن یک موتاسیون در CORONIN1A دخالت دارد. این ژن پروتئینی را کد می‌نماید که اسکلت سلولی اکتین (actin) را تنظیم می‌کند. عدم حضور CORONIN-1A عملکردی منجر به نقص در خروج سلول‌های T بالغ از تیموس می‌شود. موتاسیون‌های هموزیگوت ژن MST1، که سرین ترئونین پروتئین کیناز را کد می‌کند، سبب از بین رفتن سلول‌های T بکر در گردش خون و ناتوانی سلول‌های T در مهاجرت از تیموس می‌شود. بیماران عفونت‌های مکرر باکتریال و ویروسی نشان می‌دهند و در تعدادی از آنها، لنفوماهای ناشی از ویروس اپشتین بار (EBV) گسترش می‌یابد. در بعضی بیماران epidermodysplasia verruciformis ایجاد می‌شود که به فرم زگیل‌های آلوده به HPV و کارسینومای پوستی تظاهر می‌یابد. MST1 نقش‌های متعددی در تکثیر، بقا و مهاجرت سلولی ایفا می‌کند. هر چند که نقص عمده در مهاجرت سلول‌های T از تیموس است، در بعضی بیماران نقایص ایمنی هومورال نیز وجود دارد که به صورت کاهش تعداد سلول‌های B و هیپوگاماگلوبولینمی ظاهر می‌شود.



موتانت، مختل است. یک فنوتیپ مشابه در بیماران با موتاسیون‌های STIM1 مشاهده می‌شود که یک پروتئین رتیکولوم اندوپلاسمیک را کد می‌کند. این پروتئین عدم حضور ذخایر کلسیم را حس می‌کند و در بازکردن کانال CRAC مشارکت می‌کند. بیماران با موتاسیون‌های ORAI1 و STIM1، نقضی در تکامل سلول T نشان نمی‌دهند اما سلول‌های T آنها نمی‌توانند درست فعال شوند.

### نقایص آنتی‌بادی: نقص در تکامل و فعال شدن سلول B

در حالی که نقایص موجود در تکامل سلول T یا تکامل سلول T و B عامل ایجاد فنوتیپ SCID می‌باشند، بیشتر نقایص مشخص شده سلول‌های B سبب اختلالاتی می‌شوند که اختلال اولیه آنها، تولید آنتی‌بادی است (جدول ۴-۲۱). برخی از این اختلالات در اثر نقایص تکامل سلول B (شکل ۱-۲۱) را ببینید) و بقیه در اثر فعال شدن غیرطبیعی سلول B و ساخت آنتی‌بادی (شکل ۲-۲۱) ایجاد می‌شوند. در یک زیرگروه از سندرم‌های هایپر IgM که بعداً توضیح داده می‌شود، نقایص آنتی‌بادی با نقایصی در فعال شدن ماکروفاژ و APC همراه می‌شوند که در نتیجه سبب ضعف ایمنی با واسطه سلولی می‌شود.

### آگاما گلوبولینمی وابسته به X: نقص در انتقال سیگنال Pre-BCR وابسته به X

آگاما گلوبولینمی وابسته به X که به نام آگاما گلوبولینمی بروتون (*Bruton's agammaglobulinemia*) نیز نامیده می‌شود، در اثر موتاسیون‌ها یا حذف‌هایی در ژن کدکننده یک آنزیم به نام تیروزین کیناز بروتون (*Btk*) ایجاد می‌شود که منجر به عدم بلوغ سلول‌های B بعد از مرحله *pre-Bcell* در مغز استخوان می‌شود (شکل ۱-۲۱) را ببینید). این بیماری همان طوری که از نامش پیداست، با فقدان آنتی‌بادی (آگاما گلوبولین) در خون مشخص می‌شود. این بیماری یکی از شایعترین نقایص ایمنی مادرزادی است و نمونه مشخصی از اختلال در بلوغ سلول‌های B می‌باشد. *Btk* در روند انتقال سیگنال از طریق *pre-BCR* که برای بقا و تمایز سلول‌های *Pre-B* مورد نیاز می‌باشد، دخالت دارد (به فصل ۸ نگاه کنید). در زنان ناقل این بیماری، تنها سلول‌های

حالت طبیعی پپتیدها را از سیتوزول به درون شبکه اندوپلاسمی منتقل می‌کند جایی که آنها بر روی مولکول‌های MHC کلاس I بارگیری می‌شوند (به فصل ۶ نگاه کنید). از آنجایی که مولکول‌های MHC خالی (بدون اتصال به پپتید) در داخل سلول تجزیه می‌شوند، در بیماران مبتلا به نقص *TAP*، مولکول‌های MHC کلاس I بر سطح سلول‌ها کاهش می‌یابند، فنوتایپی که بسیار شبیه به موش‌های حذف ژن *tap* می‌باشد. این بیماران به جای عفونت‌های ویروسی، عمدتاً از ضایعات پوستی گرانولوماتوز نکروز دهنده و از عفونت‌های باکتریائی دستگاه تنفسی رنج می‌برند که با توجه به اینکه وظیفه اصلی سلول‌های *CD8+* دفاع بر علیه ویروس‌ها می‌باشد، بسیار تعجب‌آور به نظر می‌رسد. یک نقص مشابه در بروز MHC کلاس I، در بیماران با موتاسیون‌هایی در ژن کدکننده پروتئین *TAPASIN* مشاهده شده است که برای سوار کردن پپتید منتقل شده به شبکه اندوپلاسمی بر روی مولکول MHC کلاس I تازه ساخته شده، مورد نیاز است (به فصل ۶ نگاه کنید).

بیماران با نقص *ZAP-70* یک نقص تعهد رده‌ای دارند که منجر به کاهش سلول‌های *CD8+* می‌شود اما تعداد سلول‌های *CD4+* نرمال است، دلیل این از دست دادن اختصاصی مشخص نیست. با این که تکامل سلول‌های *CD4+* یا مهاجرت آنها به محیط کاهش نیافته است، این سلول‌ها نمی‌توانند به طور طبیعی هنگامی که با آنتی‌ژن روبرو می‌شوند، تکثیر یابند.

### SCID در اثر نقص در فعال شدن سلول T

شکل نادر دیگری از SCID به علت یک موتاسیون در ژن کدکننده *ORAI1* که جزئی از کانال *CRAC* (calcium release-activated calcium) است، ایجاد می‌شود (به فصل ۷ نگاه کنید). سیگنال‌رسانی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سبب فعال شدن ایزوفرم  $\gamma$  از فسفولیپاز C ( $PLC\gamma$ ) و رها شدن یون‌های کلسیم وابسته به اینوزیتول تری فسفات ( $IP_3$ ) از رتیکولوم اندوپلاسمیک و میتوکندری می‌شود (به فصل ۷ نگاه کنید). کلسیم آزادشده به وسیله کانال‌های *CRAC* که جریان کلسیم از خارج سلول به داخل را تسهیل می‌کنند، دوباره ذخیره می‌شود. این فرآیند برای فعال شدن لنفوسیت‌ها ضروری است و در سلول‌های دارای *ORAI1*

جدول ۴-۲۱. نقایص آنتی بادی

بیماری	نقایص عملکردی	مکانیسم نقص
<b>الف) آگاما گلوبولینمی</b>		
X-linked	کاهش در همه ایزوتایپ‌های Ig سرمی؛ تعداد سلول‌های B کاهش یافته	نقص نقطه کنترل پذیرنده Pre-B؛ موتاسیون Btk
فرم‌های اتوزومی مغلوب	کاهش در همه ایزوتایپ‌های Ig سرمی، تعداد سلول‌های B کاهش یافته	نقص نقطه کنترل پذیرنده Pre-B؛ موتاسیون در زنجیره سنگین IgM ( $\mu$ )، زنجیره‌های سبک جانشین ( $\lambda$ 5)، BLNK، Ig $\alpha$ ، PI3Kp85 $\alpha$
<b>ب) هیپوگاما گلوبولینمی / نقایص ایزوتایی</b>		
نقص انتخابی IgA	IgA کاهش یافته؛ ممکن است با افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و پروتوزوایی مثل ژیا ردیا لامبلیا همراه باشد.	موتاسیون‌هایی در TACI در بعضی بیماران
نقص انتخابی IgG2	افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی	زیرنوع‌های کمی، حذف در لوکوس IGH $\gamma$ 2 دارند
نقص ایمنی شایع متغیر (CVID)	هیپوگاما گلوبولینمی، تعداد طبیعی یا کاهش یافته سلول‌های B	موتاسیون‌هایی در TACI، ICOS و CTLA4 و چندین ژن دیگر در بعضی بیماران شناسایی شده است.
سندرم ICF	هیپوگاما گلوبولینمی، گهگاه نقایص خفیف سلول T	موتاسیون‌هایی در DNMT3B
<b>ج) سندرم‌های هاپر IgM</b>		
X-linked	نقایص در فعال شدن سلول B، ماکروفاژها و سلول دندریتی با واسطه سلول T یاریگر، نقایص در موتاسیون سوماتیک، تعویض کلاس و تشکیل مرکز زایگر، نقص ایمنی با واسطه سلول	موتاسیون در CD40L
اتوزومی مغلوب با نقایص ایمنی سلولی	نقص در فعال شدن سلول B، ماکروفاژ و سلول دندریتی با واسطه سلول T یاریگر، نقایص در موتاسیون سوماتیک، تعویض کلاس و تشکیل مرکز زایگر، نقص در ایمنی با واسطه سلول	موتاسیون‌هایی در CD40، NEMO
اتوزومی مغلوب با نقص آنتی‌بادی به تنهایی	نقص در موتاسیون سوماتیک و تعویض ایزوتایپ	موتاسیون‌هایی در AID، UNG

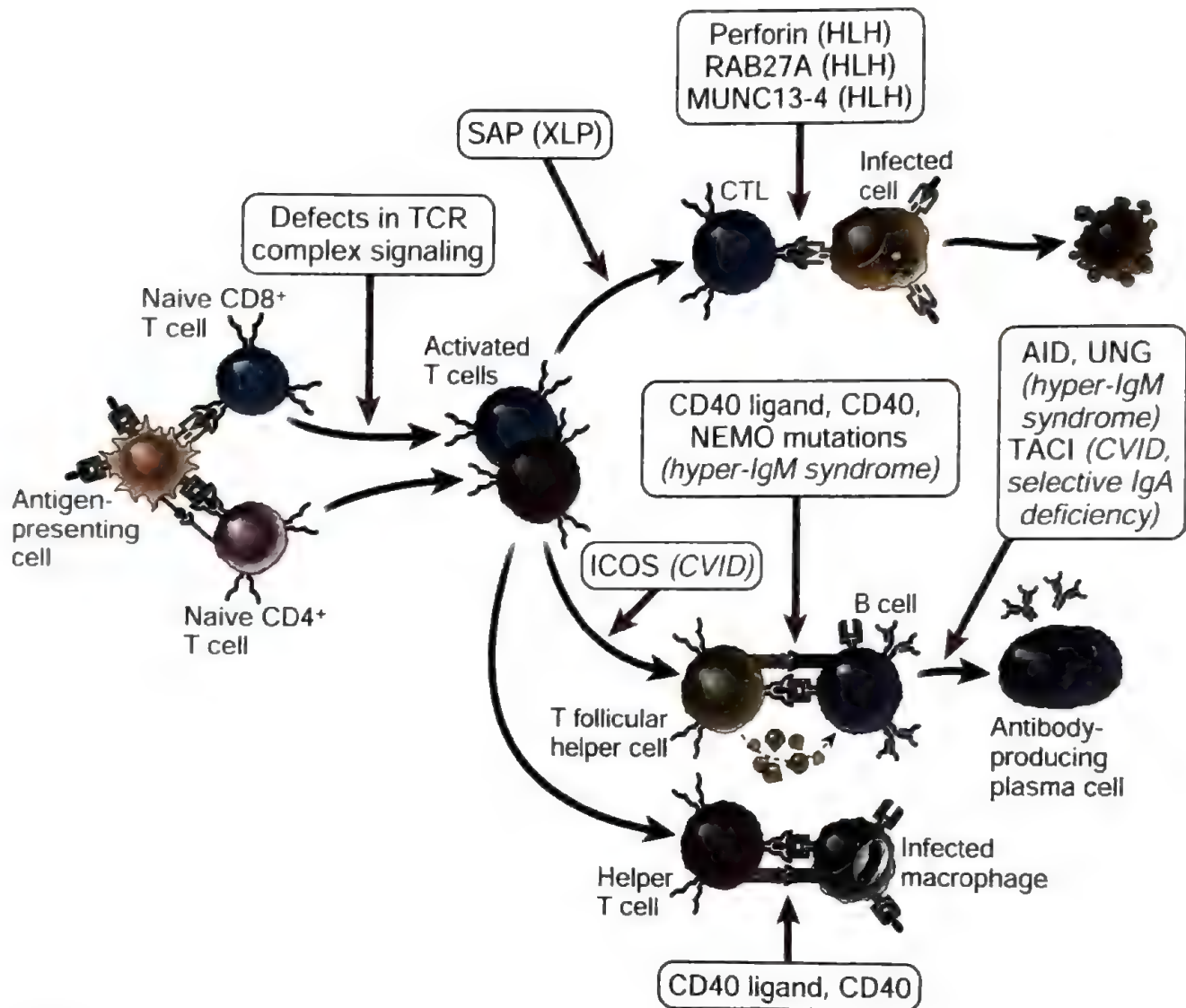
علائم اختصاری:

AID, activation induced cytidine deaminase; DNMT3B, DNA methyltransferase 3B; ICF, immunodeficiencies -centromeric instability facial anomalies; ICOS, inducible costimulator; NEMO, NF- $\kappa$ B essential modulator; TACI, transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin lignad interactor; UNG, uracil N-glycosylase.

بافت‌های لنفاوی، فقدان مراکز زایگر در گره‌های لنفی و فقدان پلاسماسل‌ها در بافت‌ها می‌باشند. بلوغ، تعداد و اعمال سلول‌های T معمولاً طبیعی هستند، با وجود این که برخی مطالعات کاهش تعداد سلول‌های T فعال شده را در

B که کروموزوم X حامل آلل موتاسیون یافته را غیرفعال کرده‌اند، تکامل پیدا می‌کنند. بیماران مبتلا به آگاما گلوبولینمی وابسته به X معمولاً دارای Ig سرمی کم یا غیرقابل تشخیص، کاهش یا فقدان سلول‌های B در خون محیطی و





شکل ۲-۲۱. نقایص ایمنی حاصل از نقایص فعال شدن سلول‌های B و T. نقایص ایمنی اولیه ممکن است بر اثر نقایص ژنتیکی در مولکول‌های مورد نیاز برای انتقال سیگنال پذیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت B یا T، برای فعال شدن سلول‌های B و ماکروفاژها (و سلول‌های دندریتیک) یا برای فعال شدن لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (و سلول‌های NK) به وجود آید. ژن‌های کد کننده پروتئین‌های لیست شده، در بیماران نقص ایمنی دچار موتاسیون هستند.

AID, Activation-induce cytidine deaminase; CVID, common variable immunodeficiency; HLH, hemophagocytic lymphohistocytosis; ICOS, inducible costimulator; IgM, immunoglobulin M; TACI, transmembrane activator and CAML interactor; TCR, T cell receptor, UNG, uracil N-glycosylase; XLP, X-linked lymphoproliferative disease.

ایمنی است، مشخص نیست. Btk همچنین با فعال شدن سلول‌های میلوئیدی و استعداد ابتلا به عفونت مرتبط است، همچنین برای بازتاب نبود یا کاهش آنتی‌بادی‌ها نقص در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عنوان نتیجه آن مطرح می‌باشد. عوارض عفونی آگاماگلوبولینمی وابسته به X تا حدود زیادی با تزریقات دوره‌ای (نظیر هفتگی یا ماهانه) IgG از دهندگان

بیماران نشان داده‌اند که احتمالاً ناشی از کاهش عرضه آنتی‌ژن به دلیل فقدان سلول‌های B می‌باشد. تقریباً ۲۰٪ بیماران به دلایل ناشناخته به بیماری‌های خود ایمن مبتلا می‌شوند. مکانیسم مسئول شکست تحمل به خود ناشناخته باقی مانده است. اینکه آیا این اختلالات به شکست تولرانس مربوط می‌شود و یا پیامد عفونت‌های مزمن ناشی از نقص

(interactor) که یکی از سه نوع پذیرنده برای سایتوکاین‌های BAFF (فاکتور فعال‌کننده سلول B) و APRIL (یک لیگاند القاء‌کننده پرولیفراسیون) است، شرح داده شده است. هر دو سایتوکاین بقای سلول B و تکثیر آن را تحریک می‌کنند. موتاسیون‌های TACI همچنین علت نقص ایمنی شایع متغیر (CVID) است که در زیر بحث می‌شود.

در نقایص انتخابی زیرکلاس‌های IgG (selective IgG subclass deficiencies) که شناخته شده‌اند، میزان کل IgG سرمی طبیعی بوده ولی غلظت یک یا چند زیرکلاس پائین‌تر از حد طبیعی می‌باشد. نقص IgG3 شایع‌ترین نقص زیرکلاس در بزرگسالان است و نقص IgG2 همراه با کاهش IgA شایع‌ترین فرم در کودکان می‌باشد. تعدادی از افراد مبتلا به این نقایص، عفونت‌های باکتریایی راجعه دارند ولی بسیاری از آنها هیچگونه مشکل بالینی ندارند. نقایص انتخابی زیرکلاس‌های IgG معمولاً ناشی از تمایز غیرطبیعی سلول‌های B و بندرت نتیجه حذف هموزیگوت ژن‌های نواحی ثابت (C<sub>γ</sub>) مختلف می‌باشند.

### نقص در تمایز سلول‌های B: نقص ایمنی شایع متغیر

نقص ایمنی شایع متغیر (common variable immunodeficiency [CVID]) ناممکون است که با کاهش سطح سرمی Ig اختلال در پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر عفونت‌ها و واکسن‌ها و افزایش میزان بروز عفونت‌ها مشخص می‌شوند. این بیماری شایع‌ترین نقص ایمنی در بین بالغین و جوانان است. معمولاً این بیماری‌ها زمانی تشخیص داده می‌شوند که وجود سایر بیماری‌های نقص ایمنی اولیه رد شوند. همان‌طوری که از نامش بر می‌آید، تظاهرات و پاتوژن آن بسیار متغیر هستند. تشخیص بر پایه میزان بسیار کم IgG سرمی، کاهش IgM و یا IgA و پاسخ ضعیف آنتی‌بادی به واکسن می‌باشد در حالی که از نظر ژنتیکی احتمال هاپلوگاماگلوبولینمی رد شده باشد. شیوع در جمعیت سفیدپوست بین ۱ در ۱۰ هزار نفر تا ۱ در ۵۰ هزار نفر می‌باشد. اگرچه نقص ایمنوگلوبولین و به دنبال آن عفونت‌های چرخزا برای مثال با *H. influenzae* و

بالغ سالم کاهش می‌یابد. این فرآورده‌ها حاوی آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده بر علیه عوامل بیماری‌زای شایع هستند و ایمنی غیرفعال مؤثری ایجاد می‌کنند. اشکال اتوزومال مغلوب آگاماگلوبولینمی شناخته شده‌اند که اکثر آنها به نقایص موجود در انتقال سیگنال Pre-BCR مربوطند. ژن‌های موتاسیون یافته که در این زمینه شناسایی شده‌اند شامل ژن‌های کدکننده زنجیره سنگین  $\mu$  (IgM)، ژن زنجیره سبک جانشین  $\lambda$  ژن Ig $\alpha$  (یک جزء سیگنال‌رسانی pre-BCR و BCR)، زیرواحد p85 $\alpha$  از کیناز PI3 و BLNK (که یک پروتئین اداپتور پایین دست Pre-BCR و BCR هستند).

### نقایص انتخابی ایزوتایپ‌های ایمنوگلوبولین

بسیاری از نقایص ایمنی که به طور انتخابی یک یا چند ایزوتایپ Ig را دربر می‌گیرند، گزارش شده‌اند. شایع‌ترین آنها نقص انتخابی IgA (selective IgA deficiency) است که در حدود ۱ در ۷۰۰ نفر از سفیدپوستان را مبتلا می‌کند و در نتیجه شایع‌ترین نقص ایمنی اولیه در آمریکای شمالی و اروپا است. نقص IgA معمولاً به صورت تک‌گیر اتفاق می‌افتد ولی موارد متعدد فAMILIAL با الگوی توارث اتوزومی غالب یا اتوزومی مغلوب شناخته شده است. تظاهرات بالینی متغیر هستند. بسیاری از بیماران دچار نقص IgA طبیعی می‌باشند؛ بقیه گاهی به عفونت‌های تنفسی و اسهال مبتلا می‌شوند و بندرت بیماران عفونت‌های راجعه شدیدی دارند که منجر به آسیب دائمی در روده و راه‌های هوایی و نیز بیماری‌های خودایمن وابسته می‌شوند. این تظاهرات، اهمیت IgA ترشحی را در محافظت سدهای مخاطی از میکروب‌های همزیست و بیماری‌زا نشان می‌دهد (فصل ۱۴ را ببینید). نقص IgA با کاهش IgA سرمی یعنی معمولاً پائین‌تر از ۵۰  $\mu$ g/ml (میزان طبیعی، ۲-۴ mg/ml) همراه با میزان طبیعی یا افزایش یافته IgM و IgG و میزان پایین IgA در ترشحات مخاطی مشخص می‌شود. بیماری از نظر ژنتیکی هتروژن است و در برخی بیماران یک نقص در کلاس سویچینگ به IgA وجود دارد ولی اساس این نقص هنوز مشخص نشده است. در تعدادی از بیماران مبتلا به نقص انتخابی IgA، موتاسیون‌هایی در TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand



*S. Pneumoniae* اجزاء اصلی این نقص‌ها هستند اما ممکن است بیماری‌های خودایمی شامل آنمی پریشیپور، آنمی همولیتیک بیماری‌های تهدید کننده و آرتریت روماتوئید در بین بیماران رطبط‌دلی قابل توجه باشند.

شیوع بالای تومورهای بدخیم خصوصاً لنفوماها با CVID همراه می‌باشد. این نقص‌ها ممکن است در دورانی کوتاهی به مرحله دیرتر زندگی تشخیص داده شوند. موارد بیماری عموماً به صورت تک‌گیر هستند اما بین ۵ تا ۲۵ درصد بیماران دارای تریچیت فامینی می‌باشد انواع مونوکلونیک CVID عموماً الگوی توارث اتوزومی غالب را نشان می‌دهد. اگرچه الگوی اتوزومی مغلوب هم در برخی بیماران دیده شده است. در این بیماران، لنفوسیت‌های B بالغ وجود دارند اما سلول‌های B خاطره در حین کاهش و بلافاصله پس از در رفتن لنفوی یافت نمی‌شود که نشان دهنده توقف در تدبیر سلول‌های B می‌باشد. نقص در تولید سی‌دی ۲۰ به دهنجری‌های متعددی شامل نقایص داخلی سلول‌های B یا اختلال در یاری سلول‌های T بست داده می‌شود.

تقریباً ۱۰ درصد موارد CVID علل مونوکلونیک دارند. تاکنون موتاسیون‌ها در بیش از ۲۵ ژن مختلف شناسایی شده‌اند که به ایجاد CVID مرتبط می‌باشد. موتاسیون در TACI که پیش از این در قسمت نقص انتخابی IgA شرح داده شد در موارد زیادی گزارش شده است. موتاسیون‌های فعال‌کننده در PIK3CD ژن که کد کننده رپروآکد کاتالینیک PL3 کیناز ۵ محرک به فعال شدن بیش از حد سلول‌های T و توقف تکامل سلول‌های B شده که منجر به ایجاد CVID می‌شود. موتاسیون‌های از دست رفتن عملکرد در CTLA4 محرک به نقص عملکردی سلول‌های T تنظیمی و توقف حقیقی تکامل سلول‌های B شده که این نیز منجر به ایجاد CVID می‌شود. تعداد کمی از بیماران مبتلا به CVID یک موتاسیون در ژن Inducible T cell ICOS (costimulator) دارند. برای ساخت سلول T یاریگر فولیکولار (TFH) ضروری است (فصل ۱۲ را ببینید). تعداد کمی از موارد نقص ایمنی شایع متغیر به موتاسیون‌های ژن CD19 ارتباط داده شده‌اند. CD19 یک جزء سیگنال‌رسانی کمپلکس کمک پذیرنده CR2 (CD21) است (فصل ۷ را ببینید). موتاسیون در ژن‌های متعدد دیگری در بیماران

CVID شناسایی شده‌اند حتی در بیماری‌هایی که ژن موتاسیون یافته شناسایی شده باشد. الگوی توارث پیچیده‌تر بیماری‌های معمول مدلی خواهد بود.

### نقص در فعال شدن و پاسخ به مولکول‌های

#### سول‌های B سدرم‌های افزایش IgM

سدرم افزایش IgM وابسته به X به علت موتاسیون‌هایی در ژن کدکننده لیگاند CD40 (CD154) که یک مولکول اجرایی سلول T است، ایجاد می‌شود. این سدرم یک اختلال مادر است که با نقص در سونجینگ سلول‌های B به پروتایپ‌های IgG و IgA همراه است. در نتیجه تولد این سی‌دی‌ها کاهش یافته است و پروتایپ اصلی که در حین تولد می‌شود IgM خواهد بود. همچنین تولید سی‌دی‌های با آنتی‌جینی بالا نیز دچار نقص است. اشکال موتاسیون داده لیگاند CD40 که در این بیماران تولید می‌شود در سلول بیگانه به واسطه CD40 دچار شکست می‌شود و در سطح سلول‌های B تحریک نمی‌شود و روند پروتایپ سونجینگ رنجیره سگین در سلول‌های B که به یاری اتصال CD40 روی سلول‌های B به CD40L روی سلول‌های T یاریگر به دارند انجام نمی‌شود. به فصل ۱۲ نگاه کنید. بیماران به نقص عفونت‌های ایجاد شده در سایر نقایص ایمنوگلوبولینی رخ می‌دهد. بیماران مبتلا به سدرم افزایش IgM وابسته به X اختلالاتی در ایمنی سلولی دارند که همراه با افزایش سدرم مبتلا به عفونت با میکروب فارجی درون سوزی پنوموسپتیس هیروسی (*Pneumocystis jirovecii*) می‌باشد. علت نقص در ایمنی سلولی آن است که سگین CD40 در فعال شدن وابسته به سلول T در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بر شرکت می‌کند. به فصل ۱۰ نگاه کنید. موش‌های حذف ژن شده فاقد CD40 با لیگاند CD40 فوتایی بسیار شبیه به بیماری اساسی دارند.

بر مجموعه کوچکی از سدرم افزایش IgM وجود دارد که الگوی توارث اتوزومی مغلوب را نشان می‌دهد. در این بیماران، نقایص ژنتیکی احتمالاً در CD40 یا در آریبه ۲ می‌باشد. الفاشده بر اثر فعال شدن (AID) می‌باشد که این آریبه بر پروتایپ سونجینگ رنجیره سگین و شیوع میل پیوسته شرکت می‌کند. به فصل ۱۲ نگاه کنید. یک فرم سترنوز سدرم افزایش IgM در اثر موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب در

## نقایص در انتقال سیگنال TCR

بیماری‌های نقص ایمنی بسیار نادری به علت نقص در برور مولکول‌هایی ایجاد می‌شوند که برای فعال شدن و عملکرد سلول‌های T مورد نیاز هستند. بررسی‌های بیوشیمیایی و مولکولی در افراد مبتلا، موتاسیون‌هایی را در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های مختلف سلول‌های T نشان داده‌اند (جدول ۵-۲۱ را ببینید). نمونه‌هایی از این موارد عبارتند از: اختلال در برور یا عملکرد کمپلکس TCR به علت وقوع موتاسیون در ژن‌های CD3 $\gamma$  یا CD3 $\epsilon$  یا اختلال در انتقال سیگنال با واسطه TCR به علت وقوع موتاسیون در ژن ZAP-70. در اغلب موارد، این نقایص به صورت تک‌گیر یا در تعداد کمی از خانواده‌ها دیده می‌شوند و تنوع زیادی از نظر تظاهرات بالینی و شدت بیماری نشان می‌دهند. بیماران مبتلا به این ناهنجاری‌ها، ممکن است به صورت غالب نقایصی در عملکرد سلول‌های T یا نقایص ایمنی مختلط سلول‌های T و B داشته باشند، در حالی که تعداد لنفوسیت‌های خونی، طبیعی یا حتی افزایش یافته می‌باشد. ما قبلاً اهمیت کمپلکس CD3، LCK و سایر پروتئین‌ها را در تکامل سلول‌های T، نقش موتاسیون‌های ZAP70 را در تکامل سلول‌های CD8 $^{+}$  T، نقش موتاسیون‌های LCK و UNC119 را در تکامل سلول CD4 T، و ارتباط موتاسیون‌های ORAI1 و STIM1 را در فعال شدن سلول T، در زمینه بالینی SCID مورد بحث قرار دادیم. سایر سندرم‌ها شامل نقص در فعال شدن سلول‌های T بالغ در اینجا مورد بررسی قرار می‌گیرند.

## سندرم هایپر - IgE

سندرم هایپر - IgE (HIES) که همچنین به نام سندرم جاب (Job) نیز شناخته می‌شود، مجموعه‌ای از سندرم‌های نقص ایمنی اولیه نظیر اگرما، انوزیوفیلی، عفونت‌های راجعه ریوی و آبسه‌های استافیلوکوکی و قارچی را شامل می‌شود. نام قدیمی آن یعنی سندرم جاب براساس انجیل بدین گونه شرح داده شده است: "So went satan forth from the presence of the Lord, and smote Job with sore boils from the sole of his foot unto the crown" یک فرم اتورومال غالب HIES در اثر موتاسیون‌های منفی غالب هروریگوت مؤثر بر STAT3، فاکتور نسخه‌برداری

ژن کدکننده uracil - N-glycosylase (UNG)؛ به فصل ۱۲ نگاه کنید) ایجاد می‌شود. این آنزیم، در حین تعویض کلاس و موتاسیون سوماتیک، واحدهای U را از ژن‌های Ig بر می‌دارد. یک اختلال ارثی به نام EDA-ID وجود دارد که در آن موتاسیون‌های هیپومورفیک NEMO، در ایجاد وضعیت افزایش IgM و اختلال در ساختارهای اکتودرمی، مشارکت می‌کنند. این اختلال فلأ در قسمت نقایص ایمنی ذاتی شرح داده شد.

موتاسیون‌های AID و UNG، بوترکیبی تعویض کلاس و هایپر موتاسیون سوماتیک را از راه‌های مختلف تحت تأثیر قرار می‌دهند. در غیاب AID، هم سونچیک و هم هایپر موتاسیون دچار نقص هستند زیرا AID برای هر دو فرایند مورد نیاز می‌باشد. در غیاب UNG، تعویض ابروتیب دچار اختلال است اما هایپر موتاسیون سوماتیک تا حد زیادی حفظ می‌شود. اگرچه موتاسیون‌های A T کمتری است به حالت نرمال نشان می‌دهد با این وجود، فونیب‌های مشترک گسترده بین جهش‌های مؤثر بر CD40، CD40L، AID و UNC، همه این ژن‌ها را در مسیر فعال شدن سلول B به هم پیوند می‌دهد. نمونه‌ای عالی از اینکه چگونه بیماری‌های ژنتیکی درک ما از مکاتبه‌های بیولوژیکی را کامل می‌کند به طور پیش‌بینی شده، جهش‌های مؤثر بر AID و UNC بر پاسخ‌های سلول‌های B تأثیر می‌گذارد اما برخلاف جهش‌های CD40 یا CD40L، پاسخ‌های ایمنی اکتسابی را به خطر نمی‌اندازد.

**نقایص در فعال شدن و عملکرد لنفوسیت‌های T**  
با افزایش آگاهی ما از اساس مولکولی فعال شدن لنفوسیت‌ها، اختلالات مادرزادی در فعال شدن لنفوسیت‌های T به طور فزاینده‌ای شناخته شده‌اند (جدول ۵-۲۱). در این گروه بزرگ بعضی اختلالات مربوط به ترکیب گرانولی CTL و سلول NK یا اگر و سینور قرار دارند. اگرچه اختلالات مرتبط با برور ناقص MHC را همراه با اختلالات تکامل سلول T در یک گروه طبقه‌بندی می‌کنند، اما این اختلالات می‌تواند سبب نقص فعال شدن سلول‌های T شوند که توانسته‌اند بالغ شوند و از تیموس خارج گردند.



## جدول ۵-۲۱. نقایص در فعال شدن سلول T

بیماری	نقایص عملکردی	مکانیسم نقص
<b>نقص در انتقال سیگنال سلول T</b>		
نقایص انتقال سیگنال از پروکسیمال TCR	نقایص در ایمنی سلولی و ایمنی هومورال وابسته به سلول T	موتاسیون در ژن های CD3، CD45، STIM1، ORA11
سندرم ویسکوت آلدريج	نقص در فعال شدن سلول T، اختلال حرکت لکوسیت ها	به علت موتاسیون هایی در WASP بازآرایی اکتین سیتواسکلتی وابسته به TCR مختل است، یا به طور کمتر، پروتئین تعامل کننده با WASP (WIP)
بیماری اتوزوم مغلوب شبیه WAS	نقص در فعال شدن سلول T، اختلال حرکت لکوسیت ها	
سندرم هایپر IgE	نقص در سلول های Th17 و ILC3	موتاسیون در STAT3 و DOCK8
<b>لنفویستوسیتوز هموفاگوسیتی فلیلیال</b>		
سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X	تکثیر کنترل نشده سلول B القاء شده به وسیله EBV، فعال شدن کنترل نشده ماکروفاژ و CTL، نقص عملکرد سلول NK و CTL	موتاسیون ها در SAP موتاسیون ها در XIAP
کمبود ایمنی وابسته به X، کمبود منیزیم، عفونت EBV، سندرم نئوپلازی	ویرمی کنترل نشده EBV و لنفوما	موتاسیون در MAGT1
نقایص پرفورین	فعال شدن کنترل نشده ماکروفاژ و CTL، نقص در عملکرد سلول NK و CTL	موتاسیون ها در PERFORIN
ادغام گرانولی	فعال شدن کنترل نشده ماکروفاژ و CTL، نقص در عملکرد سلول NK و CTL	اختلال در اگزوسیتوز گرانول سایتوتوکسیک، موتاسیون هایی در RAB27A، MUNC13-4، SYNTAXIN، AP3 (و در LYST در سندرم چدیاک هیگاشی - جدول ۲-۲۱ را نگاه کنید)

علایم اختصاری:

AP3, adaptor-related protein complex 3; LYST, lysosomal trafficking regulator protein; SAP, SLAM-associated protein; TAP, transporter associated with antigen processing; WASP, Wiskott-Aldrich syndrome protein.

فاکتور مبادله نوکلئوتید گوانین، ناشی می شود. موتاسیون در DOCK8 باعث کاهش تعداد سلول های T، سلول های B و سلول های NK و نقص در سیگنال رسانی لنفوسیت ها و بازآرایی سیتواسکلتال مشابه آنچه در سندرم ویسکوت آلدريج دیده می شود، می گردد. DOCK8 در مسیری که منجر به پلیمریزاسیون اکتین به واسطه کمپلکس ARP2/3 می شود شرکت می کند و همچنین برای حفظ فسفریلاسیون STAT3 ضروری می باشد. نام این سندرم بر افزایش IgE در خون دلالت دارد؛ اساس این ناهنجاری احتمالاً به نقص سیگنالینگ JAK-STAT مرتبط است که منجر به افزایش

ضروری برای پاسخ سلول به سایتوکاین های IL-6، IL-10، IL-17، IL-21 و IL-22 دیده می شود. نقص سیگنال رسانی STAT3 منجر به کاهش پاسخ های فاز حاد پایین دست IL-6، نقص پاسخ های ایمنی ذاتی و نقص پاسخ های Th17 می گردد که منجر به ایجاد آبسه های سرد (بدون التهاب) ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس می گردد (فصل ۱۰ را ببینید). نقص در STAT3 چندین اثر pleiotropic نیز، غیر از اثر بر روی سلول های Th17، دارد که به شکست پاسخ های مهاری ناشی از IL-10 منجر می شود. علت دیگر HIES با الگوی اتوزومی مغلوب، از موتاسیون در ژن کدکننده DOCK8،

$CD4^{+}$  T می‌گردد. بیماران به عفونت‌های راجعه EBV و سایر عفونت‌ها و لنفوما مبتلا هستند این بیماری با نام کمبود ایمنی وابسته به X - کمبود منیزیم - عفونت EBV - نئوپلازی (XMEN) شناخته می‌شود. سطح منیزیم آزاد درون سلولی که در طی فعال شدن سلول‌های T و سلول‌های NK از طریق MAGT1 القا می‌شود به فعال شدن  $PLC\gamma$  در این سلول‌ها منجر شده و متعاقباً سیگنال‌رسانی کلسیم را میانجی‌گری می‌کند. نقص در سیگنالینگ سلول می‌تواند از طریق رژیم غذایی با منیزیم تصحیح گردد. سلول‌های B (که سطح بالایی از ایزوفورم‌های مختلف  $PLC\gamma_2$  نظیر  $PLC\gamma_1$  دارد) تحت تأثیر کمبود این ترانسپورتر قرار نمی‌گیرند این اختلال اهمیت نقش منیزیم جهت فعال‌سازی سلول‌های T را نشان می‌دهد.

### نقص عملکرد CTL و سلول NK:

**لنفو هیستوسیتوز هموفا گوسیتیک فامیلی**  
سندرم‌های لنفو هیستوسیتوز هموفا گوسیتیک (HLH) فامیلیال یک گروه از بیماری‌های نقص ایمنی تهدید کننده حیات هستند که در آن سلول‌های NK و CTL‌ها در کشتن سلول‌های آلوده دچار نقص هستند. در نتیجه، عفونت‌های ویروسی کنترل نمی‌شوند و فعال شدن بیش از حد ماکروفاژها به صورت جبرانی، یک ویژگی این سندرم‌ها است. به خاطر این ویژگی، نام دیگر این بیماری، سندرم فعال شدن ماکروفاژ می‌باشد. ویژگی قابل توجه ولی دیررس این بیماری‌ها بلع گلبول‌های قرمز خون به وسیله ماکروفاژهای فعال شده است (هموفا گوسیتوز). موتاسیون‌های ایجاد شده در ژن پرفورین شایع‌ترین علت HLH است، اما موتاسیون‌های ایجاد شده در ژن‌های کدکننده سیستم‌های سلولی درگیر در اگزوسیتوز گرانولی در بعضی موارد در این سندرم مشاهده می‌شوند. به ویژه، موتاسیون RAB27A، که یک گوانوزین تری فسفات کوچک درگیر در فیوژن وزیکولی است، و همچنین موتاسیون MUNC13-4 که آداپتوری است که در اگزوسیتوز گرانولی شرکت می‌کند، ادغام گرانول‌های لیتیک با غشاء پلاسمایی را کاهش می‌دهد و بنابراین در ایجاد زیرنوع‌های مختلف HLH، شرکت می‌کنند. به طرز مشابهی، موتاسیون ژنی در یک جزء از کمپلکس پروتئینی آداپتور سیتوزولی AP3، سبب

سلول‌های Tfh تولیدکننده IL-4 و IL-13 می‌شود و باعث راه‌اندازی پاسخ‌های IgE می‌گردد.

### سندرم لنفو پرولیفراتیو وابسته به X

**سندرم لنفو پرولیفراتیو وابسته به X (X-linked lymphoproliferative disease, XLP)**  
عدم توانایی در حذف EBV مشخص می‌شود و در نهایت منجر به بروز مونونوکلئوز عفونی آشکار و نیز لنفومای سلول B می‌گردد. در ۸۰ درصد موارد بیماری به علت موتاسیون‌هایی در ژن کدکننده مولکول آداپتوری به نام (SAP (SLAM-associated protein به وجود می‌آید که با اتصال به خانواده‌ای از مولکول‌های سطح سلولی در فعال کردن سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T و B شرکت می‌کند و این خانواده شامل مولکول سیگنال دهنده درگیر در فعال شدن لنفوسیت (SLAM) است. SAP پروتئین‌های مرتبط با غشاء یعنی SLAM و 2B4 (به فصل ۷ نگاه کنید) را به FYN که جزء کینازهای خانواده Src است، متصل می‌کند. نقایص SAP در فعال شدن ضعیف NK و سلول T مؤثر است و موجب افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی می‌شود. همانطور که در فصل ۱۲ بحث شد، SAP برای تکامل سلول T یاریگر فولیکولی (Tfh) مورد نیاز است و عدم توانایی بیماران XLP برای ساخت مراکز زایگر و آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا و نیز احتمالاً در هیپوگاما گلوبولینمی مرتبط با آن و استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی نقش دارند. حدود ۲۰ درصد موارد از XLP، نقص ژنتیکی در SAP وجود ندارد بلکه نقص در ژن کدکننده (XIAP (X linked inhibitor of apoptosis به وجود می‌آید. در نتیجه، افزایش آپوپتوز در سلول‌های T و NKT منجر به فقدان قابل توجه این سلول‌ها می‌شود. این نقص ایمنی به صورت بسیار شایع با عفونت‌های فرصت طلب EBV شدید تظاهر می‌کند.

### کمبود ایمنی وابسته به X - کمبود منیزیم -

#### عفونت EBV - سندرم نئوپلازی

موتاسیون در ژن کدکننده پروتئین ۱ ناقل منیزیم (MAGT1) روی کروموزوم X باعث نقص در عملکرد سلول‌های NK و CTL و همچنین بروز لنفوبی سلول‌های



از هم گسستن انتقال داخل سلولی می‌شود و در ایجاد یک فرم از HLH دخالت می‌کند. تصور می‌شود که سلول‌های T و سلول‌های NK دارای فعالیت سایتوتوکسیک معیوب هستند و نمی‌توانند عفونت‌های داخل سلولی را پاکسازی کنند و لذا فعالیت جبرانی ماکروفاژها به واسطه  $IFN\gamma$  به صورت هموفագوسیتوز و لنفادنوپاتی در همراهی با نقص ایمنی ظاهر می‌یابد. یک آنتی‌بادی ختنی کننده  $IFN\gamma$  برای درمان سندرم فعال شدن ماکروفاژ فامیلیال، تأیید شده است.

### اختلالات چند سیستمی همراه با نقص ایمنی

نقص ایمنی اغلب یکی از مجموعه علایم در تعدادی از اختلالات ارثی است که چندین عضو را درگیر می‌کند.

### سندرم ویسکوت آلدریچ

سندرم ویسکوت - آلدریچ (Wiskott-Aldrich syndrome) یک بیماری وابسته به X بوده و با اگزما، ترومبوسایتوپنی (کاهش پلاکت‌های خونی) و استعداد ابتلاء به عفونت‌های باکتریائی مشخص می‌شود. بعضی از اختلالات در این بیماری به دنبال نقص در فعال شدن سلول T ایجاد می‌شود، اگرچه از دست رفتن عملکرد داخلی سلول B نیز در پاتوژنز مشارکت می‌کند. در مراحل اولیه بیماری، تعداد لنفوسیت‌ها طبیعی است و نقص اصلی عدم توانائی در تولید آنتی‌بادی در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی مستقل از سلول T می‌باشد و به همین دلیل این بیماران دارای استعداد خاصی برای ابتلاء به عفونت با باکتری‌های کپسول‌دار هستند. لنفوسیت‌ها (و پلاکت‌ها) کوچکتر از حد طبیعی هستند. بالا رفتن سن در بیماران کاهش بیشتری در تعداد لنفوسیت‌ها و نقص ایمنی شدیدتری به وجود می‌آید.

ژن معیوب عامل سندرم ویسکوت - آلدریچ یک پروتئین سیتوپلاسمی را کد می‌کند که WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) نامیده می‌شود و تنها در سلول‌های مشتق از مغز استخوان بارز می‌شود. WASP با پروتئین‌های بسیاری میانکنش می‌دهد نظیر مولکول‌های اداپتور پایین دست (down stream) پذیرنده آنتی‌ژنی مانند GRB2 (به فصل ۷ نگاه کنید)، کمپلکس ARP2/3 مسؤول پلیمریزاسیون اکتین و پروتئین G کوچک از خانواده RHO که بازآرایی اسکلت سلولی اکتین را تنظیم می‌کند. نقص در

فعال شدن و تشکیل سیناپس لنفوسیت‌ها و حرکت ناقص تمامی لکوسیت‌ها، می‌تواند علت نقص ایمنی مشاهده شده در این سندرم باشد. یک بیماری اتوزومی مغلوب که شبیه سندرم ویسکوت آلدریچ می‌باشد توصیف شده است. این بیماری به علت موتاسیون‌هایی در ژن کد کننده WIP (پروتئین میان‌کنش دهنده با WASP-Interacting WASP Protein) به وجود می‌آید. این پروتئین به WASP متصل می‌شود و آن را پایدار می‌کند.

### آتاکسی تلانژکتازی

آتاکسی تلانژکتازی یک بیماری اتوزوم مغلوب بوده که با راه رفتن غیرطبیعی (آتاکسی)، ناهنجاری‌های عروقی (تلانژکتازی)، نقایص عصبی، افزایش میزان بروز تومورها و نقص ایمنی مشخص می‌شود. این بیماری به دلیل موتاسیون در ژن کدکننده پروتئین کینازی به نام ATM (ataxia-telangiectasis mutated) رخ می‌دهد. نقایص ایمونولوژیک دارای شدت متغیر بوده و ممکن است بر روی هر دو دسته سلول‌های B و T تأثیر بگذارند. ATM برای ترمیم شکست DNA دورشته‌ای ضروری است که همانگونه که جلوتر توضیح خواهیم داد، با بازآرایی V(D)J و بازآرایی در تعویض کلاس در ارتباط است. شایع‌ترین نقص‌های ایمنی هومورال نقص IgA و IgG2 می‌باشد و این امر به علت نقش حیاتی است که پروتئین ATM در نو ترکیبی تعویض کلاس ایفا می‌کند. نقایص سلول‌های T که معمولاً کمتر به نظر می‌رسند، با هیپوپلازی تیموسی همراه هستند. در بیماران، عفونت‌های باکتریایی دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی، پدیده‌های خودایمن متعدد و افزایش میزان بروز سرطان‌ها با بالا رفتن سن دیده می‌شوند.

ATM پروتئین کینازی است که از نظر ساختاری به آنزیم فسفاتیدیل اینوزیتول - ۳ - کیناز وابسته می‌باشد. این پروتئین می‌تواند نقاط کنترلی سیکل سلولی و آپوپتوز را در پاسخ به شکستن DNA دورشته‌ای فعال کند. همچنین نشان داده شده است که در پایداری کمپلکس‌های شکستگی دورشته‌ای DNA، حین نو ترکیبی V(D)J شرکت می‌کند. در آتاکسی تلانژکتازی این اختلالات در ترمیم DNA، مسؤول تولید غیرطبیعی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی هستند. همچنین، هنگامی که شکستگی‌های DNA دورشته‌ای در جریان

جدول ۶-۲۱. نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)

علت	مکانیسم
عفونت HIV	تخلیه سلولهای T <sup>+</sup> CD4
سوء تغذیه پروتئین - کالری	ناهمجاریهای متابولیک، بلوغ و عملکرد لنفوسیتها را مهار می کند
اشعه درمانی و شیمی درمانی	کاهش پیش سازهای لنفوسیتها در مغز استخوان
برای سرطان	کاهش مراکز تکامل لکوسیتها
متاستازهای سرطان و لوسمی	کاهش فعال شدن لنفوسیتها، بلوک سرکوب ایمنی برای پیوند،
درگیرکننده مغز استخوان	بیماریهای خودایمن
سایتوکاینی، نقص ترفافیک لکوسیتها	از دست رفتن طحال به دنبال تروما، بیماری آنمی سلول داسی شکل یا جراحی
کاهش فاگوسیتوز باکتری های خون	

گرفته است. بیماران مبتلا به SCID وابسته به X با پیوند سلولهای مغز استخوان اتولوگ با موفقیت درمان شده اند به این ترتیب که این سلولها را با روش مهندسی ژنتیک طوری طراحی کرده اند که ژن زنجیره  $\gamma$  طبیعی را بروز دهند. در کارآزمایی های اخیر در تعداد کمی از بیماران درمان شده، به لوسمی مبتلا شده اند، به این دلیل که ژن  $\gamma$  وارد شده در مجاورت یک انکوژن قرار گرفته و این ژن را فعال کرده است. تکامل و کتورهای لنتی ویرال غیرفعال کننده خودی، خطر موتاسیون زایی الحاقی را کاهش داده است و موفقیت هایی در ژن درمانی برای هر دو بیماری ADA-SCID و SCID وابسته به X به وجود آمده است.

### نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)

نقایص سیستم ایمنی اغلب به دلیل ناهنجاری هایی به وجود می آیند که ژنتیکی نیستند بلکه در طول زندگی فرد به وجود می آیند (جدول ۶-۲۱). بیماری های نقص ایمنی اکتسابی در حقیقت رایج تر از بیماری های نقص ایمنی اولیه هستند و به دلیل انواع مکانیسم های پاتوژنیک به وجود می آیند. اول، سرکوب ایمنی ممکن است ناشی از عارضه بیولوژیک بیماری دیگر باشد. دوم، نقص ایمنی بر اثر استفاده

نو ترکیبی تعویض کلاس به وجود می آیند، ATM در پایداری DNA نقش دارد و موتاسیون های ATM سبب نقص در تعویض کلاس و کاهش میزان IgE، IgA، IgG می شوند.

روش های درمانی برای نقایص ایمنی مادرزادی درمان بیماری های نقص ایمنی دو هدف دارند: به حداقل رساندن و کنترل عفونت ها، و جایگزینی اجزاء ناقص یا غایب سیستم ایمنی با روش انتقال آنتی بادی و یا پیوند سلول های بنیادی. ایمونیزاسیون غیرفعال با تجویز مخلوطی از گاما گلوبولین ها در بیماران مبتلا به آگاما گلوبولینمی بسیار ارزشمند بوده است و باعث نجات جان بسیاری از پسر بچه های مبتلا به آگاما گلوبولینمی وابسته به X شده است. در حال حاضر، پیوند سلول بنیادی خونساز درمان انتخابی برای بسیاری بیماری های نقص ایمنی اولیه می باشد و در درمان SCID، سندرم ویسکوت - آلد ریچ، سندرم لنفوسیت برهنه و نقایص چسبندگی لکوسیت ها با موفقیت به کار رفته است. درمان جایگزینی آنزیم ها برای نقایص ADA رایج می باشند. تزریق ADA گاوی که جهت طولانی کردن نیمه عمر سرمی آن با پلی اتیلن گلیکول کنژوگه شده است، در برخی موارد موفقیت آمیز بوده است ولی اثرات مفید آن معمولاً کوتاه مدت هستند.

از نظر تئوری، درمان انتخابی برای اختلالات مادرزادی لنفوسیت ها، جایگزینی ژن معیوب در سلولهای بنیادی است که قدرت بازسازی خود را دارند. جایگزینی ژن برای تعدادی از بیماری های نقص ایمنی به طور موفقیت آمیزی به اثبات رسیده است. موانع اصلی در برابر این نوع ژن درمانی عبارتند از: مشکلات در خالص سازی سلول های بنیادی که قدرت بازسازی خود را دارند و اهداف ایده آل برای وارد کردن ژن جایگزین هستند؛ مشکلات مربوط به وارد ساختن ژنها به درون سلول ها به نحوی که بتواند سبب بروز پایدار، طولانی مدت و با میزان بالا گردد. همچنین لازم است که دریافت کنندگان پیوند از طریق تخلیه سلول های مغز استخوان برای پیوند آماده شوند تا سلول های بنیادی پیوند شده بتوانند جایگزین شوند. این آماده سازی به دلیل کاهش موقت سلول های خونی، خطرات بالقوه ای به همراه دارد. پیشرفت هایی در درمان ژنی برای نقص ADA و SCID وابسته به X با استفاده از روش با آماده سازی مشروط صورت



از داروها (iatrogenic) که به صورت عوارض ناشی از درمان سایر بیماریها بروز می‌کند. سوم، نقص ایمنی ممکن است از طریق عفونتی کسب شود که سلول‌های سیستم ایمنی را هدف قرار می‌دهد. واضح‌ترین آنها عفونت HIV است که بعداً به صورت مجزا در این فصل شرح داده می‌شود.

**بیماریهایی که در آنها نقص ایمنی، یک عامل مشکل‌آفرین شایع است، شامل سوءتغذیه، سرطان و عفونتها می‌باشند.** سوءتغذیه پروتئین - کالری در کشورهای با درآمد پایین بسیار شایع است و با اختلال ایمنی سلولی و هومورال در برابر میکروارگانیسم‌ها همراه می‌باشد. بیشترین میزان ناخوشی و مرگ و میر در افراد مبتلا به سوءتغذیه، از عفونتها ناشی می‌شوند. علت این نوع نقص ایمنی شناخته نشده است، ولی منطقی است که بپذیریم اختلالات متابولیکی که به دلیل کاهش جذب پروتئین، چربی، ویتامین‌ها و مواد معدنی در این افراد به وجود می‌آیند، اثرات زیان‌آوری بر بلوغ و عملکرد سلولهای سیستم ایمنی خواهند داشت.

بیماران مبتلا به سرطانهای پیشرفته و منتشر اغلب به دلیل اختلال در پاسخهای ایمنی سلولی و هومورال در برابر انواع ارگانیسم‌های متعدد، مستعد ابتلا به عفونتها هستند. تومورهای مغز استخوان نظیر سرطان‌های متاستازدهنده به مغز استخوان و لوئمی‌های منشأگرفته از مغز استخوان، ممکن است در رشد و تکامل لنفوسیت‌های طبیعی و سایر لکوسیت‌ها اختلال ایجاد نمایند. علاوه بر این، تومورها می‌توانند موادی تولید کنند که در تکامل یا عملکرد لنفوسیتها تداخل ایجاد می‌کنند.

انواع مختلف عفونتها منجر به سرکوب ایمنی می‌شوند. ویروسهایی به جز HIV شناخته شده‌اند که پاسخهای ایمنی را مختل می‌کنند؛ به عنوان مثال می‌توان ویروس سرخک و ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی - ۱ (human T cell lymphotropic virus 1 [HTLV-1]) را نام برد. هر دو ویروس می‌توانند لنفوسیتها را آلوده کنند و این امر اساس اثرات سرکوبگر ایمنی آنها را تشکیل می‌دهد. HTLV-1 همانند HIV، رتروویروسی متمایل به سلولهای T CD4<sup>+</sup> است؛ ولی به جای کشتن سلولهای T یاریگر باعث تغییر شکل آنها می‌شود و نوعی بیماری بدخیم تهاجمی به نام لوئمی / لنفوم سلول T بالغ (adult T cell leukemia)

[ATL] lymphoma را به وجود می‌آورد. در بیماران مبتلا به ATL، معمولاً سرکوب ایمنی شدید همراه با عفونتهای فرصت‌طلب متعدد وجود دارد. عفونتهای مزمن با مایکوپلازمو توبریکولوزیس و قارچهای مختلف غالباً منجر به بی‌پاسخی در برابر بسیاری از آنتی‌ژنها می‌شوند. عفونتهای انگلی مزمن نیز ممکن است باعث سرکوب ایمنی شوند. برای نمونه، در کودکان افریقایی مبتلا به عفونتهای مالاریایی مزمن، کاهش عملکرد سلولهای T وجود دارد که ممکن است یکی از علل افزایش تومورهای بدخیم وابسته به EBV در این کودکان باشد.

**سرکوب ایمنی ناشی از داروها اغلب به علت درمانهای دارویی به وجود می‌آیند که لنفوسیتها را می‌کشند یا آنها را از نظر عملکرد غیرفعال می‌کنند یا مهار عملکرد سایتوکاین‌های تولیدی توسط سلول‌های ایمنی ذاتی و لنفوسیت‌ها.** برخی از داروها به منظور سرکوب ایمنی بیماران یعنی درمان بیماریهای التهابی یا پیشگیری از رد آلوگرافتهای بافتی تجویز می‌شوند. رایج‌ترین داروهای ضد التهابی و سرکوبگر ایمنی مورد مصرف، به ترتیب کورتیکواستروئیدها و مهارکننده‌های کلسی نورین هستند، اما امروزه داروهای متعدد دیگری به صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند (فصل‌های ۱۷ و ۱۹ را ببینید). داروهای شیمی‌درمانی مختلف که برای بیماران سرطانی تجویز می‌شوند که معمولاً برای سلول‌های در حال تکثیر نظیر لنفوسیت‌های بالغ و در حال تکامل و نیز پیش‌سازهای سایر لکوسیت‌ها، سایتوتوکسیک هستند. بنابراین شیمی‌درمانی سرطان همواره با دوره‌ای از سرکوب ایمنی و افزایش خطر ابتلاء به عفونتها همراه می‌باشد. سرکوب ایمنی ناشی از داروها و تومورهای درگیرکننده مغز استخوان شایع‌ترین علل نقص ایمنی در کشورهای با درآمد بالا هستند.

نوع دیگر نقص ایمنی آدپتو، به علت فقدان طحال به وجود می‌آید که ناشی از برداشت طحال از طریق جراحی به دنبال ضربه و نیز به منظور درمان بیماریهای خونی خاص نظیر آنمی همولیتیک خودایمن و ترومبوسایتوپنی که در آنها به ترتیب گلبول قرمز و پلاکت‌ها در طحال توسط فاگوسیت‌ها تخریب می‌شوند یا پس از انفارکتوس در بیماری کم‌خونی داسی‌شکل می‌باشد. بیماران فاقد طحال استعداد زیادی دارند برای ابتلا به عفونتهای ایجادشده توسط برخی

یا درمان ثابت برای ایدز وجود ندارد، اما داروهای ضد ویروسی در حال بکارگیری هستند که در کنترل عفونت به خوبی مؤثر واقع شده‌اند. در این قسمت از فصل، ویژگی‌های HIV، پاتوژن نقص ایمنی ناشی از HIV و ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک بیماری‌های وابسته به HIV را شرح می‌دهیم.

### مروری بر ویروس‌شناسی HIV

HIV یکی از اعضای خانوادهٔ لتی ویروس (lentivirus) از رتروویروس‌های حیوانی است. لتی ویروس‌ها شامل ویروس ویسنا (visna) در گوسفند و ویروس‌های نقص ایمنی گاو، گربه و میمون (simian immunodeficiency viruses (SIVs)) می‌باشند و می‌توانند عفونت نهفتهٔ طولانی مدت در سلول‌ها و اثرات سایتوپاتیک کوتاه مدت ایجاد کنند و سبب به وجود آمدن بیماری‌هایی با پیشرفت تدریجی و کشنده شوند که شامل سندرم‌های لاغری مفرط و ناهنجاری‌های CNS می‌باشند. دو نوع کاملاً وابسته به هم HIV به نام‌های HIV-1 و HIV-2 شناخته شده‌اند تاکنون HIV-1 شایع‌ترین عامل ایدز می‌باشد ولی HIV-2 که از نظر ساختمان ژنومی و آنتی ژنیسته با آن تفاوت دارد، شکلی از AIDS با پیشرفت کندتر نسبت به بیماری وابسته به HIV-1 را ایجاد می‌کند و به طور عمده به غرب آفریقا محدود می‌شود.

### ساختار و ژن‌های HIV

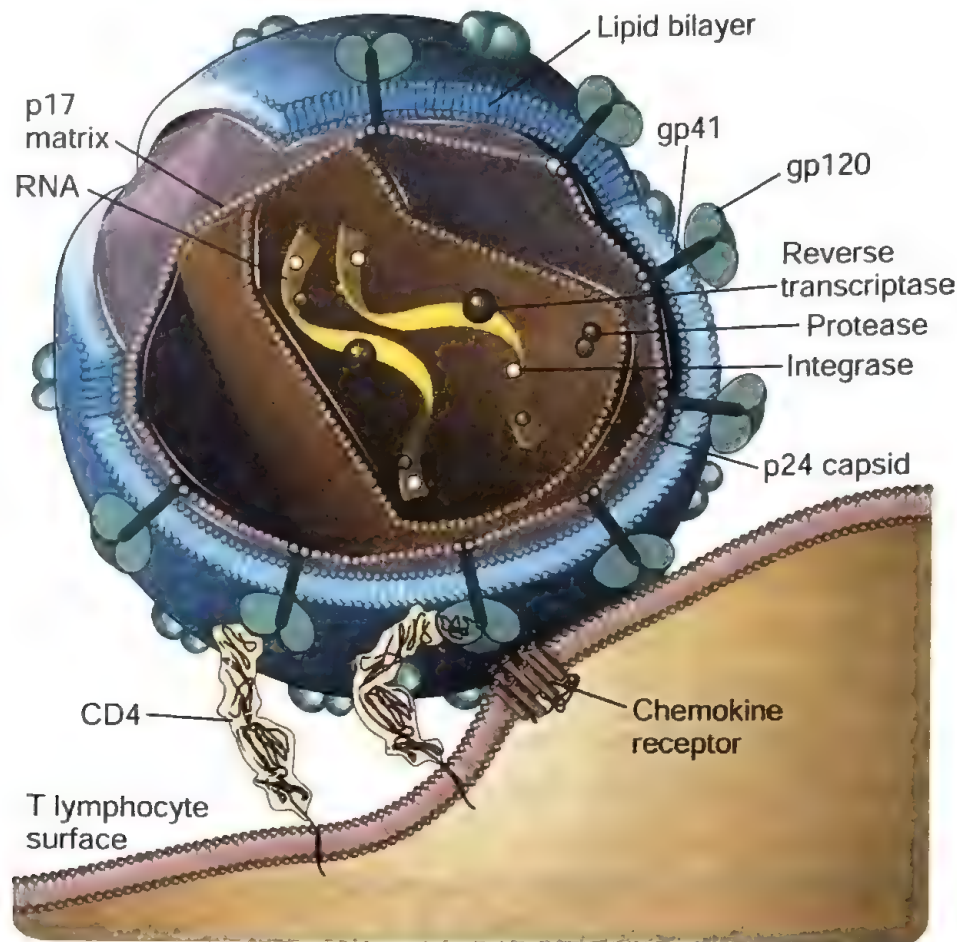
هر ذرهٔ عفونت‌زای HIV شامل دو رشتهٔ RNA یکسان می‌باشد که در درون ساختار مرکزی (core) پروتئین‌های ویروسی قرار گرفته‌اند و به وسیلهٔ یک پوشش (envelope) دو لایهٔ فسفولیپیدی مشتق از غشاء سلول‌های میزبان که شامل پروتئین‌های غشائی گذشته به وسیلهٔ ویروس نیز هستند، احاطه شده‌اند (شکل ۳-۲۱). RNA ژنومی HIV تقریباً ۹/۲kb طول دارد و دارای همان توالی‌های اسید نوکلئیکی اساسی است که در تمام رتروویروس‌های شناخته شده دیده می‌شوند (شکل ۴-۲۱). توالی‌های تکرارشوندهٔ بلند (long terminal repeats [LTRs]) در هر انتهای ژنوم قرار دارند و بروز ژن‌های ویروسی، آمیختگی ویروس با ژنوم میزبان و همانندسازی ویروس را تنظیم می‌کنند. توالی gag پروتئین‌های ساختاری مرکزی را کد می‌کند. سکانس env

ارگانسیم‌ها به ویژه با کتری‌هایی نظیر پنوموکوک و مننگوکوک که دارای کپسول غنی از پلی ساکارید هستند و به طور طبیعی از طریق اوپسونیزاسیون و فاگوسیتوز پاکسازی می‌شوند. قسمتی از این افزایش استعداد ناشی از فقدان عمل مهم طحال در پاکسازی میکروبهای موجود در خون از طریق فاگوسیتوز می‌باشد و قسمتی هم به علت پاسخ‌های ناقص آنتی‌بادی ناشی از فقدان سلول‌های B ناحیه مارژینال است.

### ویروس نقص ایمنی انسان و سندرم نقص ایمنی اکتسابی

ایدز بیماری است که به دلیل عفونت با HIV ایجاد می‌شود و با سرکوب ایمنی شدید همراه با عفونت‌های فرصت طلب و تومورهای بدخیم، لاغری مفرط و اختلالات عصبی شناختی (neurocognitive) مشخص می‌گردد. HIV در درجهٔ اول سلول‌های T کمکی  $CD4^+$  فعال را آلوده می‌کند. سلول‌های DC و ماکروفاژها نیز می‌توانند ویروس را در خود جای دهند اما نسبت به سلول‌های  $CD4^+$  T این کار را با کارایی کمتری انجام می‌دهند. HIV اخیراً به واسطهٔ مقایسه با سایر پاتوژن‌ها شناخته شدهٔ انسانی، به عنوان یک پاتوژن انسانی ظاهر شده و نخستین اپیدمی آن تنها در دههٔ ۱۹۸۰ شناخته شده است. با وجود این، میزان ابتلا و مرگ و میر ناشی از HIV و تأثیر جهانی این عفونت بر امکانات بهداشتی و اقتصاد، بسیار زیاد بوده و در حال افزایش نیز می‌باشد. تعداد افراد آلوده به HIV، ۷۰-۸۰ میلیون نفر می‌باشد و این ویروس باعث مرگ بیش از ۳۴ میلیون نفر از بزرگسالان و کودکان شده است. حدود ۲۸ میلیون نفر آلوده به HIV و مبتلا به ایدز وجود دارند که تقریباً ۷۰ درصد آنها در آفریقا و ۲۰٪ در آسیا زندگی می‌کنند و تقریباً یک میلیون نفر سالانه از این بیماری می‌میرند. یک ویژگی ویرانگر بیماری این است که نیمی از تقریباً ۳ میلیون بیمار جدید در هر سال را بالغین جوان (۲۴-۱۵ ساله) تشکیل می‌دهند. در نتیجه، ایدز تقریباً ۱۴ میلیون یتیم باقی گذاشته است. تقریباً ۱/۷ میلیون کودک زیر ۱۵ سال دارای HIV هستند و بیش از ۹۰ درصد آنها ایدز را از مادر خود حین دوران جنینی، دوران کودکی و یا دوران شیرخوارگی کسب کرده‌اند چیزی در حدود ۱۰۰ هزار کودک سالانه به دنبال ابتلا به ایدز، جان خود را از دست می‌دهند. در حال حاضر، هیچگونه واکسن





**شکل ۳-۲۱. ساختار HIV-1.** یک ویرون HIV-1 در مجاورت یک سلول T نشان داده شده است. HIV-1 شامل دو رشته RNA یکسان (ژنوم ویروسی) و آنزیم‌های وابسته یعنی ترانس کریپتاز معکوس، اینتگراز و پروتئاز می‌باشد که در یک هسته مرکزی مخروطی شکل متشکل از پروتئین کپسید p24 همراه با پروتئین ماتریکس p17 محیطی، تجمع یافته‌اند و همگی آنها توسط یک پوشش غشائی فسفولیپیدی مشتق از سلول میزبان احاطه شده‌اند. پروتئین‌های غشائی کدشده توسط ویروس (gp120 و gp41) به پوشش فسفولیپیدی متصل شده‌اند. CD4 و پذیرنده‌های کموکاین موجود بر سطح سلول‌های میزبان به عنوان پذیرنده‌های HIV-1 عمل می‌کنند.

داده می‌شوند.

#### چرخه زندگی ویروس

عفونت HIV در سلول‌ها زمانی آغاز می‌شود که گلیکوپروتئین پوشش (gp120) متعلق به یک ذره ویروسی به دو پروتئین سلول میزبان، CD4 و معمولاً یک رستور کموکاینی که در نقش کمک پذیرنده عمل می‌کند، اتصال یابد (شکل ۵-۲۱). ذرات ویروسی که سبب آغاز عفونت می‌شوند، معمولاً در خون، مایع منی و سایر مایعات بدن یک فرد قرار دارند و از طریق تماس جنسی، نیش سوزن یا از طریق جفت وارد بدن فرد دیگر می‌شوند. دو

پروتئین پوشش ویروس (env) را کد می‌کند. به صورت مولکولی تراپمر متشکل از گلیکوپروتئین، gp120 و ساقه‌ای (stem) از سه مولکول gp41 که در غشای دو لایه لیپیدی ویروس فرو رفته می‌باشد. توالی *pol* آنزیم‌های نسخه‌بردار معکوس، اینتگراز و پروتئاز ویروسی را کد می‌کند که برای همانندسازی ویروس مورد نیاز می‌باشند. علاوه بر این ژن‌های معمول رتروویروسی، ژنوم HIV-1 شامل شش ژن تنظیمی مختص به خود به نام‌های *vif*, *rev*, *tat*, *vpr* و *nef* و *vpu* می‌باشد که فرآورده‌های آنها همانندسازی ویروس و فرار ایمونولوژیک میزبان را از راه‌های مختلف تنظیم می‌کنند. اعمال این ژن‌ها در شکل ۴-۲۱ خلاصه شده‌اند و بعداً شرح



- LTR** نسخه‌برداری ژنوم ویروسی، ادغام DNA ویروسی با ژنوم سلول میزبان؛ جایگاه اتصال برای فاکتورهای نسخه‌برداری میزبان
- gag** پروتئینهای ماتریکس و هسته نوکلئوکسپید
- pol** نسخه‌بردار معکوس، پروتئاز، اینتگراز و ریبونوکلاز
- env** پروتئینهای پوشش ویروس (gp120 و gp41)
- vif** بر اثر مهار آئزیم سلول میزبان (APOBEC3G) غلبه می‌کند، همانندسازی ویروس را پیش می‌برد
- vpr** همانندسازی ویروس را افزایش می‌دهد، و اسپیلیسینگ mRNA میزبان را سرکوب می‌کند.
- vpu** برای طولانی‌کردن نسخه‌های ویروسی مورد نیاز است
- rev** انتقال هسته‌ای RNA ویروسی را که به طور نسبی دچار برش و وصل مجدد شده است، پیش می‌برد.
- vpu** بروز CD4 بر سطح سلول میزبان را کاهش می‌دهد؛ باعث افزایش آزاد شدن ویروس از سلولها می‌شود؛ فاکتور محدود کننده میزبانی (tetherin) را خنثی می‌کند.
- nef** بروز CD4 و MHC کلاس I بر سطح سلول میزبان را کاهش می‌دهد، سیگنال‌رسانی داخل سلولی را به منظور تسهیل همانندسازی ویروسی تعدیل می‌کند. همچنین تترین را خنثی می‌کند.

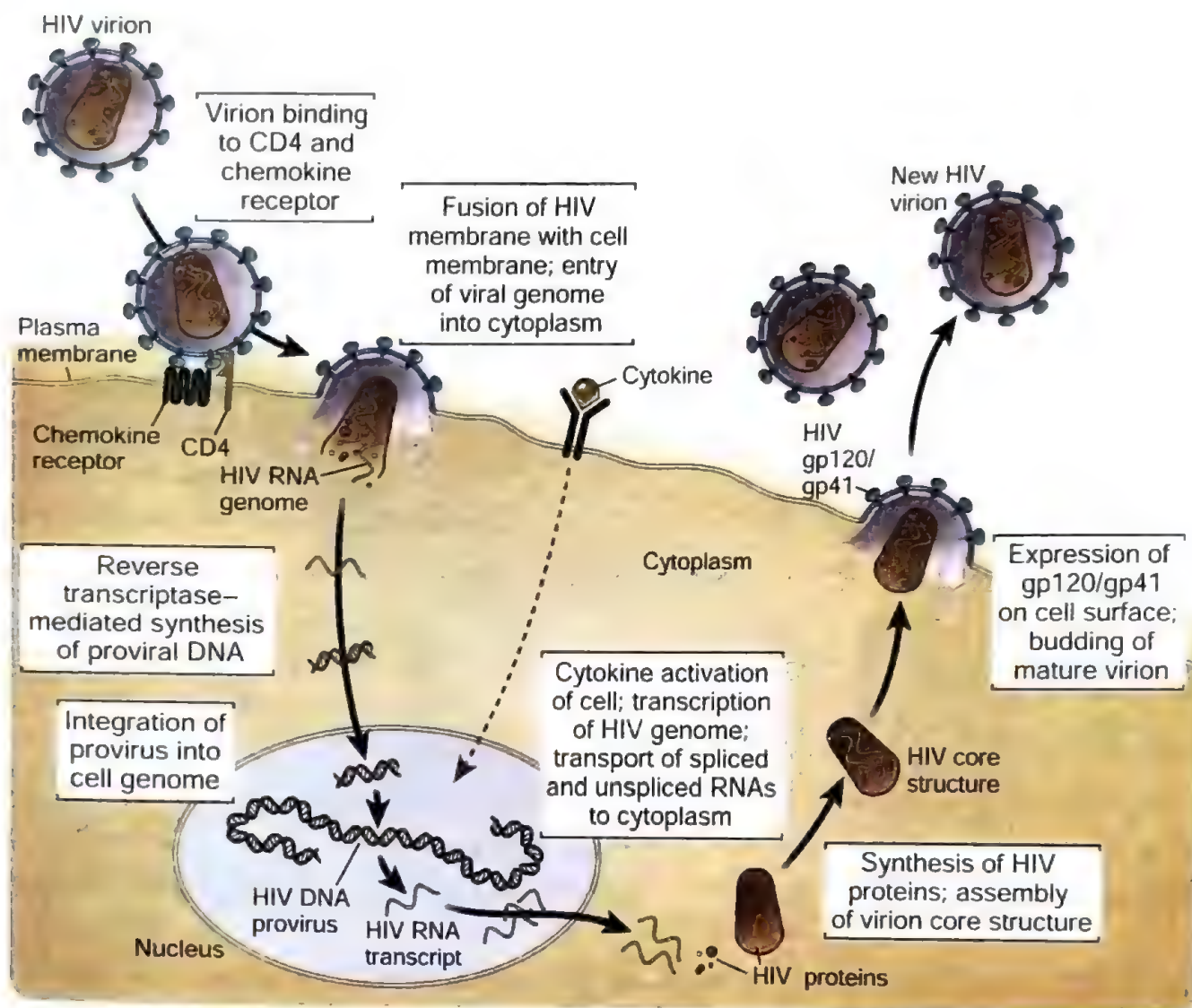
**شکل ۴-۲۱. ژنوم HIV-1.** محل ژن‌ها در طول ژنوم خطی به صورت قطعات رنگی مختلف نشان داده شده‌اند. برخی ژن‌ها از توالی‌های مشابه سایر ژن‌ها استفاده می‌کنند که به صورت قطعات دارای همپوشانی مشخص شده‌اند، ولی به وسیله RNA پلیمراز سلول میزبان به طور متفاوتی خوانده می‌شوند. قطعات کدکننده ژن‌های tat و rev در ژنوم از همدیگر جدا شده‌اند، برای تولید mRNA کارا نیازمند برش و وصل مجدد RNA (RNA splicing) می‌باشند.

env, envelope; gag, group-specific antigen; LTR, long terminal repeat; nef, negative effector; pol, polymerase; rev, regulator of viral gene expression; tat, transcriptional activator; vif, viral infectivity factor; vpr, viral protein r; vpu, viral protein u.

الحاقی قرار گیرد. این تغییر شکل به الحاق و ادغام غشای سلول هدف در غشای ویروس کمک می‌کند. اتصال ممکن است در سطح سلول و یا در ساختارهای میکروپینوسیتیک یا اندوزومی صورت گیرد. پس از اینکه ویروس چرخه زندگی خود را در سلول آلوده کامل کرد (بعداً شرح داده می‌شود)، ذرات ویروسی آزاد شده از سلول آلوده می‌توانند به سلول غیرآلوده اتصال یابند و باعث تشدید آلودگی شوند. علاوه بر این، gp120 و gp41 که پیش از آزاد شدن ویروس، بر غشای پلاسمائی سلول‌های آلوده ظاهر می‌شوند، قادرند سبب ادغام سلولی با یک سلول غیرآلوده حامل CD4 و کمک‌پذیرنده گردند و سپس ژنوم‌های HIV می‌توانند به طور مستقیم بین سلول‌های ادغام یافته عبور کنند.

جزء Env ویروس، زیرواحد غشاء‌گذر gp41 و زیرواحد خارج سلولی gp120 از طریق تجزیه پروتئولایติก پیش‌ساز gp160 حاصل می‌شوند. ساختار تراپیمری Env پروسه اتصال چند مرحله‌ای غشای ویریون به غشای سلول هدف را میانجی‌گری می‌کند (شکل ۶-۲۱). نخستین مرحله در این فرآیند، اتصال زیرواحدهای gp120 به مولکول‌های CD4 می‌باشد که تغییر فضایی ایجاد می‌کند و باعث تقویت اتصال ثانویه gp120 به کمک‌پذیرنده کموکائینی، عموماً CXCR4 و CCR5، به عنوان کمک‌پذیرنده ویروس می‌گردد. اتصال HIV به کمک‌پذیرنده باعث القای تغییر شکل فضایی در gp41 شده که باعث می‌گردد یک دسته مارپیچ شش تایی شکل گرفته و در دسترس یک ناحیه آبگریز به نام پپتید



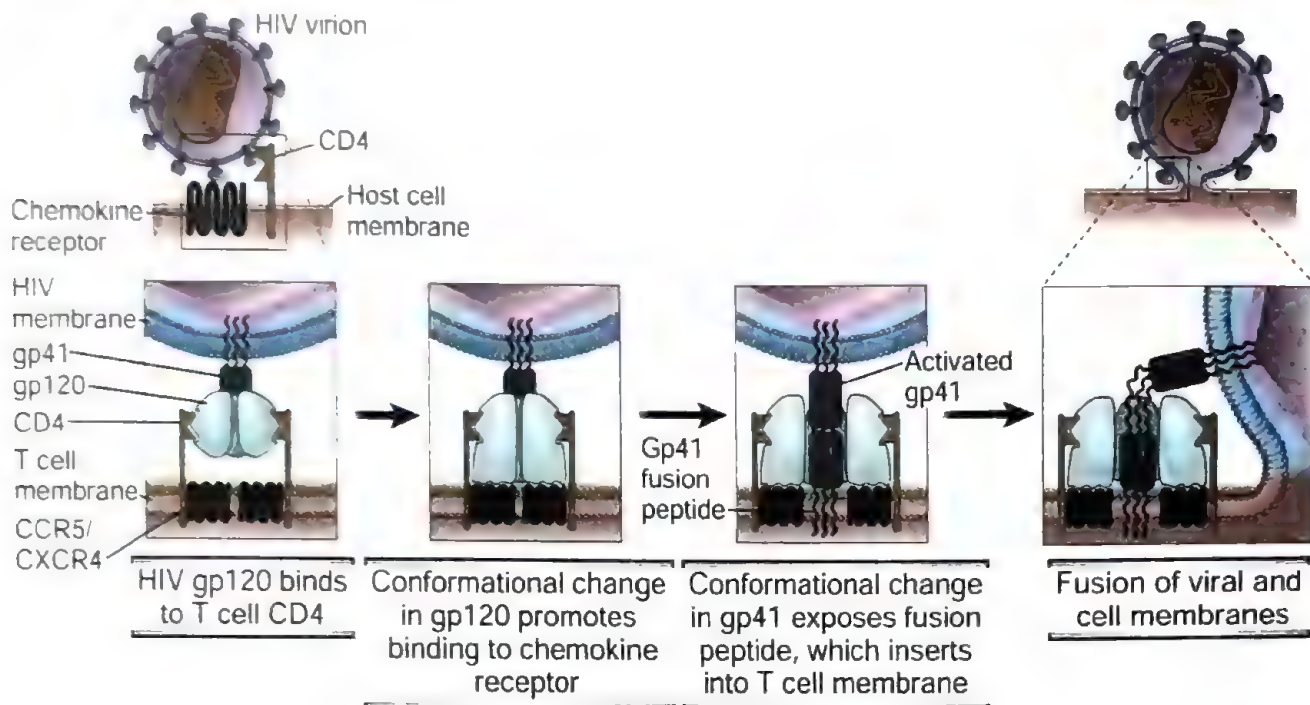


**شکل ۵-۲۱. چرخه زندگی HIV.** مراحل متوالی چرخه زندگی HIV، از آلودگی اولیه سلول میزبان تا همانندسازی ویروس و آزاد شدن یک ویریون جدید نشان داده شده است. برای روشن شدن مطلب، تولید و آزاد شدن تنها یک ویریون جدید نشان داده شده است. در واقع، هر سلول آلوده ویریون‌های متعددی تولید می‌کند که هر یک از آنها قادر به آلوده کردن سلول‌ها و در نتیجه تقویت چرخه عفونت زائی ویروس می‌باشند. نسخه برداری از پروویروس‌ها از طریق سایتوکاین‌ها یا آنتی‌ژن فعال می‌شود (نشان داده نشده).

سلول‌ها با HIV شوند. انواع مختلف HIV و در واقع گونه‌های مختلف HIV در یک فرد، تمایل متفاوتی برای جمعیت‌های مختلف سلولی دارند.

اگرچه سلول‌های  $CD4^+ T$  هدف سلولی اصلی HIV هستند، برخی از سویه‌های HIV که دارای پروتئین Env هستند و میل بسیار زیادی برای CD4 دارند، می‌توانند ماکروفاژها را نیز آلوده کنند. به این گونه‌ها گاهی گونه‌های ماکروفاژ (M) دوست (M-tropic) گفته می‌شود. تراکم CD4

مهمترین پذیرنده‌های کموکاینی که به عنوان کمک پذیرنده برای HIV عمل می‌کنند  $CXCR4$  و  $CCR5$  هستند. بیش از هفت پذیرنده کموکاین مختلف شناخته شده‌اند که به عنوان کمک پذیرنده برای ورود HIV به درون سلول‌ها عمل می‌کنند و همچنین تعداد بسیاری از سایر پروتئین‌های متعلق به خانواده پذیرنده‌های جفت‌شده با پروتئین G که هفت بار از غشای پلاسمائی عبور می‌کنند نظیر پذیرنده لکوترین  $B_2$  نیز می‌توانند باعث آلوده شدن



**شکل ۶-۲۱. مکانیسم ورود HIV به درون یک سلول.** در مدل نشان داده شده، تغییرات کنفورماسیونی متوالی در gp120 و gp41 بر اثر اتصال به CD4 آغاز می‌شوند. این تغییرات، اتصال ویروس به کمک پذیرنده (یک پذیرنده کموکاینی) و ادغام غشاهای سلولی HIV-1 و سلول میزبان را افزایش می‌دهند. پپتید الحاقی gp41 فعال شده دارای اسید آمینه‌های آگیزی است که ورود آن را به غشای پلاسمایی سلول میزبان میانجیگری می‌کند.

به عفونت HIV مقاوم هستند. زمانی که ویروس *HIV* وارد یک سلول می‌شود، آنزیم‌های موجود در درون کمپلکس نوکلئوپروتئینی فعال می‌شوند و چرخه تکثیری ویروس را آغاز می‌کنند (به شکل ۵-۲۱ نگاه کنید). نوکلئوپروتئین مرکزی ویروس متلاشی می‌شود، نسخه‌برداری از RNA ژنومی HIV به وسیله آنزیم ترانس کریپتاز معکوس ویروس انجام گرفته، DNA دو رشته‌ای را به وجود می‌آورد و DNA ویروسی وارد هسته می‌شود. اینتگرز ویروسی نیز وارد هسته شده و ورود DNA ویروسی به درون ژنوم سلول میزبان را کاتالیز می‌کند. شکلی از DNA HIV که با DNA سلول آمیخته شده، پرووایروس (provirus) نامیده می‌شود. نسخه‌برداری از پرووایروس ممکن است برای ماه‌ها یا سال‌ها غیرفعال باقی بماند و پروتئین‌های ویروسی یا ویروئین‌های جدید تولید نکند یا میزان تولید آنها اندک باشد و به این ترتیب عفونت HIV در یک سلول می‌تواند به صورت نهفته باقی بماند. پیرامون سهم ویروس‌های نهفته در مخازن ویروسی HIV

در ماکروفاژها، ۲۰ برابر کمتر از سلول‌های  $CD4^+$  T است و بیان سطحی CCR5 و CXCR4 در آنها نیز به طور قابل توجهی از  $CD4^+$  T کمتر است. اگرچه ویروس‌های مختلفی از نظر ژنتیکی در هر فرد آلوده وجود دارد، اما به طور معمول تنها یک سویه منفرد می‌تواند به صورت موفقیت‌آمیزی از یک فرد آلوده به فردی که در گذشته آلوده نشده منتقل گردد. ویروس منتقل شده را سویه بنیان‌گذار (Founder) می‌نامند. سویه‌های بنیان‌گذار که از یک شخص به شخص دیگر منتقل می‌شوند، میل نسبتاً کمی به  $CD4$  دارند و منحصرأ از مولکول CCR5 به عنوان کمک پذیرنده استفاده می‌کنند. این سویه‌ها، سویه‌های T-tropic (T-دوست) می‌نامند و تقریباً ۳۰ برابر کمتر از سویه‌های M-tropic وارد ماکروفاژها می‌شوند. انتقال از فرد به فرد تقریباً همیشه فقط شامل سویه‌های T-tropic است. اهمیت CCR5 در عفونت HIV در بدن با این یافته تأیید شده است که افرادی که این پذیرنده را بر سطح سلول به علت حذف هموزیگوت ارثی در ژن CCR5 بروز نمی‌دهند، نسبت



بعداً بحث خواهد شد.

نسخه‌برداری از ژن‌های DNA آمیخته شده پروویروس به وسیله LTR که پیش از ژن‌های ساختاری ویروس واقع شده‌اند، تنظیم می‌شود و سایتوکاین‌ها و سایر محرک‌هایی که سلول‌های T و ماکروفاژها را فعال می‌کنند، نسخه‌برداری از ژن‌های ویروسی را افزایش می‌دهند. LTRها دارای توالی‌های سیگنال دهنده پلی‌آدنیلایسون، توالی پروموتور TATA box و جایگاه‌های اتصال برای دو فاکتور نسخه‌برداری سلول میزبان یعنی NF- $\kappa$ B و SP1 هستند. آغاز نسخه‌برداری ژنی HIV در سلول‌های T وابسته به فعال شدن سلول‌های T به وسیله آنتی‌ژن یا سایتوکاین‌ها می‌باشد. برای مثال فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T نظیر فیتوهم‌گلوتینین و سایتوکاین‌هایی مانند IL-2، فاکتور نکروزدهنده تومور (TNF) و لنفوتوکسین همگی بروز ژن HIV در سلول‌های T آلوده را تحریک می‌کنند؛ سایتوکاین‌های متعدد محرک ماکروفاژ شامل IFN- $\gamma$  و فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF) باعث تحریک بروز ژن HIV و تکثیر ویروس در مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای آلوده می‌شوند. احتمالاً تحریک نسخه‌برداری ژن HIV به وسیله TCR و سایتوکاین‌ها با فعال شدن NF- $\kappa$ B و اتصال آن به توالی‌های LTR ویروسی صورت می‌گیرد. این پدیده می‌تواند در بیماری‌زائی ایدز نقش مهمی داشته باشد زیرا پاسخ طبیعی به یک میکروب در یک سلول T که به طور نهفته آلوده شده است، شاید راهی باشد که از طریق آن نهفتگی HIV خاتمه یابد و تولید ویروس شروع شود.

پروتئین Tat برای بروز ژن HIV مورد نیاز است و باعث افزایش ساخته شدن نسخه‌های mRNA کامل ویروسی می‌شود. حتی در صورت وجود سیگنال‌های مناسب برای آغاز نسخه‌برداری، بدون فعالیت Tat، مولکول‌های mRNA اندکی تولید می‌شوند زیرا نسخه‌برداری از ژن‌های HIV توسط RNA پلیمراز پستانداران کارائی چندانی ندارد و کمپلکس پلیمراز معمولاً پیش از تکمیل mRNA متوقف می‌شود. Tat سبب می‌شود RNA پلیمراز وابسته به DNA، به مدت کافی به صورت متصل به مولکول DNA ویروس باقی بماند تا نسخه‌برداری تکمیل شود و بنابراین mRNA ویروسی کارا تولید گردد.

بعد از اینکه نسخه‌های کامل RNA ویروسی تولید شدند و ژن‌های ویروسی به صورت پروتئین‌ها بارز گردیدند، ساخت ذرات ویروسی بالغ و عفونی آغاز می‌شود. mRNAهای کدکننده پروتئین‌های مختلف HIV از یک نسخه واحد به اندازه کل ژنوم و بر اثر پدیده‌های متمایز برش و وصل مجدد حاصل می‌شوند. بروز ژن HIV را می‌توان به یک مرحله زودرس که در جریان آن ژن‌های تنظیمی بارز می‌شوند و یک مرحله دیررس که ژن‌های ساختاری بروز می‌کنند و ژنوم‌های ویروسی کامل بسته‌بندی می‌شوند، تقسیم کرد. پروتئین‌های Rev، Tat و Nef فرآورده‌های ژنی زودرس هستند که به وسیله mRNAهایی که دستخوش برش و وصل مجدد کامل شده‌اند، کد می‌شوند؛ این mRNAها اندکی بعد از آلوده شدن سلول به بیرون از هسته حمل شده و در سیتوپلاسم به صورت پروتئین‌هایی ترجمه می‌شوند. ژن‌های دیررس شامل gag، env و pol می‌باشند که اجزاء ساختمانی ویروس را کد می‌کنند و بر اثر ترجمه RNAی حاصل می‌شوند که تنها دستخوش یک برش و وصل مجدد شده است یا برش و وصل مجدد در آن صورت نگرفته است. پروتئین Rev باعث آغاز سوئیچ از بروز ژنی زودرس به دیررس می‌شود و برای این منظور انتقال RNAهای ژنی دیررس را که دستخوش برش و وصل مجدد ناقص شده‌اند، به بیرون از هسته افزایش می‌دهد. فرآورده ژن pol پروتئین پیش‌سازی است که به طور متوالی می‌شکند تا آنزیم‌های ترانس‌کریپتاز معکوس، پروتاز، ریونوکلاز و اینتگراز را به وجود آورد. همان طوری که قبلاً گفته شد، پروتئین‌های ترانس‌کریپتاز معکوس و اینتگراز برای تولید یک نسخه DNA از RNA ژنومی ویروس و آمیخته شدن آن با ژنوم میزبان به صورت پروویروس مورد نیاز هستند. ژن gag یک پروتئین ۵۵ کیلودالتونی را کد می‌کند که تحت تأثیر پروتاز ویروسی کدشده به وسیله ژن pol به طور پروتئولیتیک به پروتئین کپسید p24، پروتئین ماتریکس p17، پروتئین نوکلئوکپسید p7، دومین p6 و دو پپتید فاصله‌گذار (spacer) به نام‌های sp1 و sp2 شکسته می‌شود. این پروتئین‌ها و پپتیدهای حاصل از gag برای تشکیل ذرات ویروسی آلوده کننده مورد نیاز هستند. فرآورده اولیه ژن env یک گلیکوپروتئین ۱۶۰ کیلودالتونی (gp160) است و همان طوری که قبلاً شرح داده شد، به وسیله پروتازهای سلولی در

اپی تلیوم، در محل‌های ورود ویروس، آن را به دام می‌اندازند و سپس به گره‌های لنفی مهاجرت می‌کنند. سلول‌های دندریتیک دارای پروتئینی با دومین لکتین اتصال‌یابنده به مانوز به نام DC-SIGN بر سطح خود هستند که در اتصال به پوشش HIV، انتقال ویروس، و میانجی‌گری آلوده‌سازی سلول‌های  $CD4^+ T$  نقش مهمی ایفا می‌کند. در بافت‌های لنفاوی، سلول‌های دندریتیک می‌توانند از طریق تماس مستقیم سلول - سلول باعث انتقال HIV به سلول‌های  $CD4^+ T$  می‌شوند. در عرض چندین روز بعد از نخستین برخورد با HIV، می‌توان تکثیر ویروس در گره‌های لنفی و بافت‌های لنفاوی روده را مشاهده کرد. این تکثیر منجر به ویرمی می‌شود که در جریان آن، تعداد بسیار زیادی از ذرات HIV در خون بیمار وجود دارند و نیز همراه با یک سندرم حاد می‌باشد که با علائم و نشانه‌های غیراختصاصی متعدد و معمول در سایر عفونت‌های ویروسی مشخص می‌شود (در قسمت بعدی شرح داده شده است). ویرمی به ویروس امکان می‌دهد تا در سرتاسر بدن انتشار یابد و سلول‌های  $T$  یاریگر، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را در بافت‌های لنفاوی محیطی آلوده کند. با انتشار عفونت HIV، سیستم ایمنی آدپتیو باعث به‌وجود آمدن هر دو پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی در برابر آنتی‌ژن‌های ویروسی می‌شود که در قسمت بعدی شرح داده خواهند شد. این پاسخ‌های ایمنی، عفونت و تولید ویروس را به طور نسبی کنترل می‌کنند و این کنترل سبب می‌شود ۱۲ هفته بعد از برخورد اولیه، ویرمی کاهش یابد.

در مرحله بعدی، یعنی در فاز مزمن بیماری، گره‌های لنفی، طحال و دستگاه گوارش محل تکثیر دائمی HIV و تخریب سلولی هستند (به شکل ۷-۲۱ نگاه کنید). در جریان این مرحله از بیماری، سیستم ایمنی در مقابله با عفونت‌های ایجاد شده توسط بیشتر میکروب‌های فرصت‌طلب، متعهد است و تظاهرات بالینی عفونت HIV وجود ندارند یا بسیار ناچیز می‌باشند. بنابراین، این مرحله از بیماری HIV را مرحله نهفته بالینی (clinical latency period) می‌نامند. اگرچه اکثریت سلول‌های  $T$  خون محیطی حاوی ویروس نیستند، با این حال، تخریب سلول‌های  $CD4^+ T$  در بافت‌های لنفاوی به طور دائم در مرحله نهفته ادامه می‌یابد و تعداد سلول‌های  $CD4^+ T$  خون محیطی به

شبکه اندوپلاسمی به پروتئین‌های gp120 و gp41 شکسته می‌شود که برای اتصال HIV به سلول‌ها مورد نیاز هستند. داروهای ضد ویروسی فعلی برای درمان بیماری HIV شامل مهارکننده‌های آنزیم‌های نسخه‌بردار معکوس، پروتئاز و اینتگراز ویروسی می‌باشند.

بعد از نسخه‌برداری از ژن‌های مختلف ویروسی، پروتئین‌های ویروسی در سیتوپلاسم ساخته می‌شوند. سپس تشکیل ذرات ویروسی آلوده کننده با جمع شدن نسخه‌های RNA کامل از ژنوم پرو ویروسی در درون یک مجموعه نوکلئوپروتئینی شروع می‌شود که شامل پروتئین‌های مرکزی gag و آنزیم‌های کد شده به وسیله pol می‌باشد و این آنزیم‌ها برای چرخه بعدی آمیخته شدن مورد نیاز هستند. در مرحله بعد، این کمپلکس نوکلئوپروتئینی از طریق فرآیند جوانه زدن از غشای پلاسمائی سلول آزاد می‌گردد، در حالی که گلیکوپروتئین‌های Env و میزبان را به صورت جزئی از پوشش خود دربر می‌گیرد. همانطوری که در قسمت بعدی شرح داده خواهد شد، سرعت تولید ویروس می‌تواند به اندازه‌ای بالا رود که سبب مرگ سلول شود.

### پاتورن عفونت HIV و ایدز (AIDS)

بیماری HIV با عفونت حاد شروع می‌شود و تنها به طور نسبی توسط پاسخ ایمنی میزبان کنترل می‌گردد و به سمت عفونت مزمن و فراگیر بافت‌های لنفاوی محیطی پیشرفت می‌کند (شکل ۷-۲۱). ویروس به طور تپیک از راه اپی تلیوم مخاطی وارد می‌شود. وقایع بعدی در عفونت به چندین مرحله (فاز) تقسیم می‌شوند.

**عفونت حاد (اولیه)** با عفونت سلول‌های  $CD4^+ T$  فعال شده موجود در بافت‌های لنفاوی مخاطی و مرگ بسیاری از سلول‌های  $CD4^+ T$  آلوده مشخص می‌شود. تعداد زیادی از سلول‌های خاطره و فعال  $CD4^+ T$  در درجه اول در سایت‌های مخاطی ساکن هستند و می‌توانند به HIV آلوده شوند. در عرض ۲ تا ۴ هفته بعد از عفونت، اکثر سلول‌های  $CD4^+ T$  مخاطی ممکن است تخریب شده باشند.

عبور از مرحله حاد به مرحله مزمن عفونت با انتشار ویروس، ویرمی و گسترش پاسخ‌های ایمنی میزبان همراه می‌شود. سلول‌های دندریتیک موجود در



### شکل ۷-۲۱. پیشرفت عفونت HIV. پیشرفت عفونت HIV

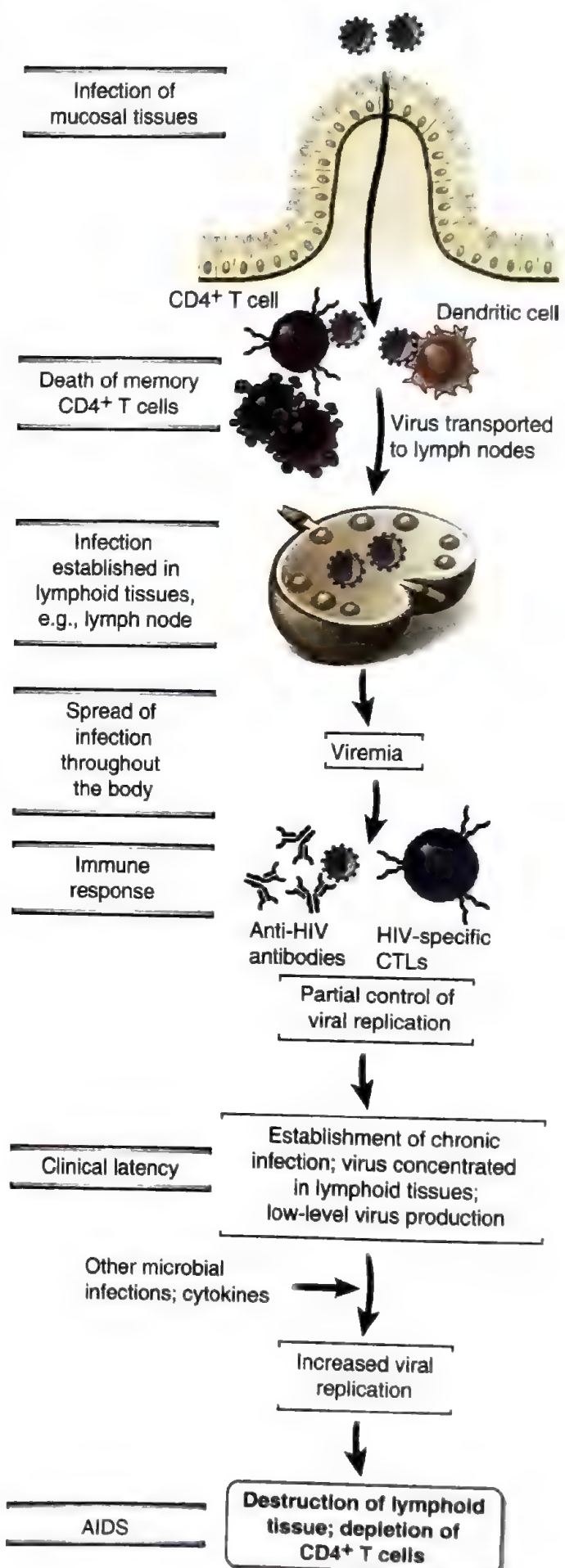
با انتشار پیشرونده ویروس از ناحیه عفونت اولیه به بافت‌های لنفاوی سرتاسر بدن مرتبط می‌باشند. پاسخ ایمنی میزبان، عفونت حاد را به طور موقتی کنترل می‌کند ولی نمی‌تواند جلوی آلوده شدن مزمن سلول‌ها را در بافت‌های لنفاوی بگیرد. تحرکات سیتوکاینی القاء شده توسط سایر میکروب‌ها باعث افزایش تولید HIV و پیشرفت به سمت ایدز می‌گردد.

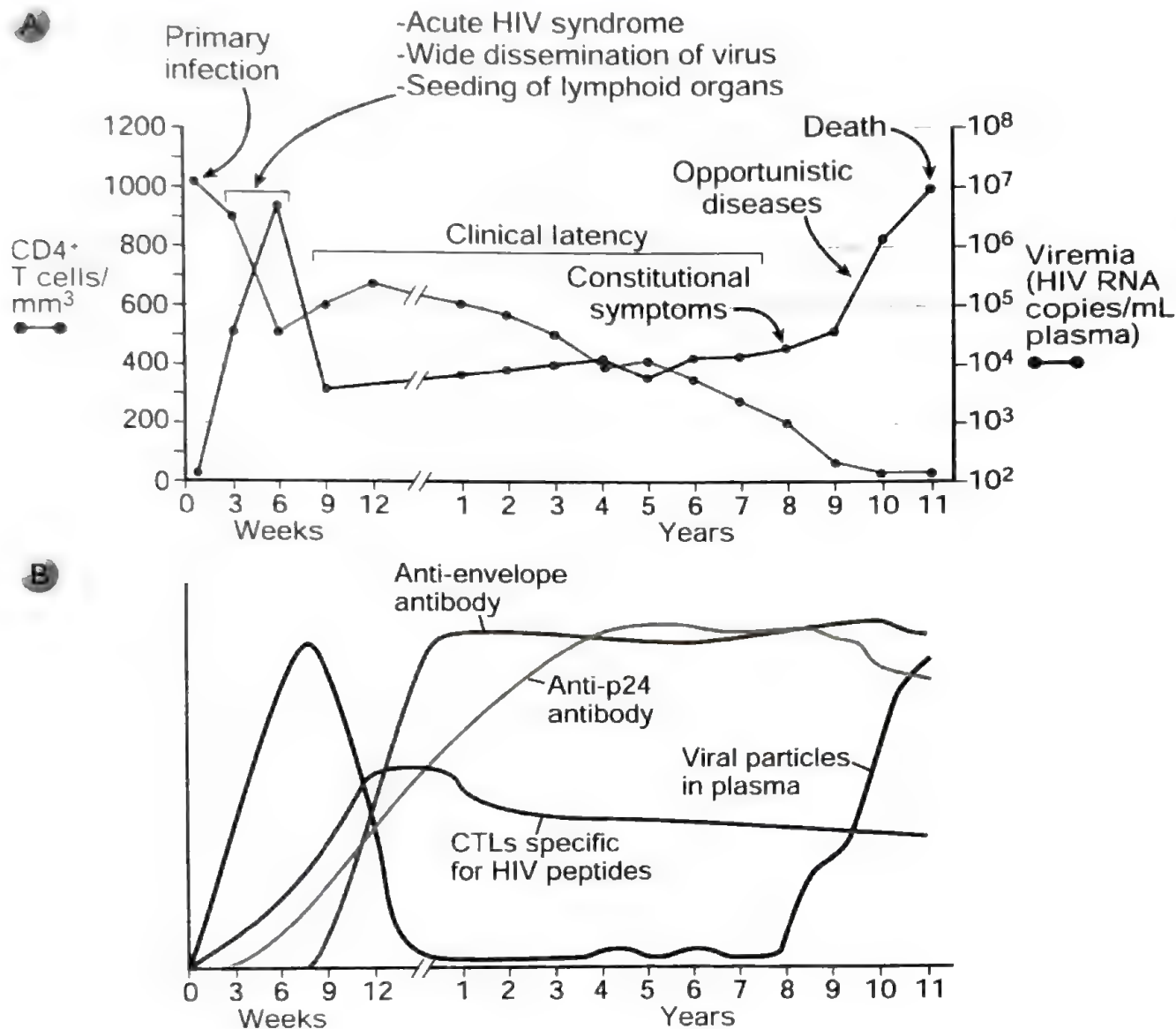
طور تدریجی کاهش می‌یابد (شکل ۸-۲۱). در حالت طبیعی، بیش از ۹۰٪ از تعداد تقریبی  $10^{12}$  عدد سلول T بدن، در بافت‌های لنفاوی محیطی و مخاطی یافت می‌شوند و تخمین زده می‌شود که HIV روزانه تا  $10^9 \times 2 - 10^9 \times 1$  سلول  $CD4^+ T$  را از بین می‌برد. در مراحل اولیه بیماری، فرد همچنان به تولید سلول‌های  $CD4^+ T$  جدید ادامه می‌دهد و در نتیجه سلول‌های  $CD4^+ T$  موجود در گردش خون به همان سرعتی که تخریب می‌شوند، جایگزین می‌گردند. در این مرحله، تا ۱۰٪ سلول‌های  $CD4^+ T$  در اندام‌های لنفاوی آلوده شده‌اند ولی تعداد سلول‌های  $CD4^+ T$  گردشی که در هر زمان خاص آلوده هستند، ممکن است کمتر از ۰/۱٪ کل سلول‌های  $CD4^+ T$  فرد باشد. بالاخره، در طی چندین سال، چرخه‌های پیوسته آلودگی به ویروس، مرگ سلول T و آلودگی جدید منجر به از دست رفتن قابل ملاحظه سلول‌های  $CD4^+ T$  در بافت‌های لنفاوی و گردش خون می‌شوند.

### مکانیسم‌های نقص ایمنی ناشی از HIV

عفونت HIV در نهایت منجر به اختلال عملکرد سیستم‌های ایمنی آداپتیو و ذاتی می‌شود. شاخص‌ترین نقایص در ایمنی سلولی بوده و می‌تواند اساساً ناشی از تخریب سلول‌های  $CD4^+ T$  باشد. به نظر می‌رسد هر دو سلول‌های  $CD4^+ T$  آلوده و احتمالاً غیرآلوده از دست بروند.

کاهش سلول‌های  $CD4^+ T$  در افراد آلوده به HIV، به طور عمده ناشی از اثرات مستقیم آلودگی این سلول‌ها با HIV می‌باشد. مرگ سلول‌های  $CD4^+ T$  همراه با تولید ویروس در سلول‌های آلوده اتفاق می‌افتد و احتمالاً علت اصلی کاهش تعداد این سلول‌ها می‌باشد. اثرات سمی مستقیم متعددی از HIV بر روی سلول‌های  $CD4^+$  آلوده شرح داده شده‌اند.





**شکل ۸-۲۱. سیر بالینی بیماری HIV. A.** ویرمی پلاسما، شمارش سلول‌های  $CD4^+$  T خون محیطی و مراحل بالینی بیماری. در حدود ۱۲ هفته بعد از عفونت، ویروس با منشاء خونی (ویرمی پلاسما) به میزان بسیار پائینی کاهش می‌یابد (تنها با آزمایشات حساسی که بر اساس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و با استفاده از آنزیم نسخه‌بردار معکوس انجام می‌گیرند، قابل ردیابی می‌باشد) و برای چندین سال به همین ترتیب باقی می‌ماند. با وجود این، تعداد سلول‌های  $CD4^+$  T در این دوره نهفته بالینی به طور پیوسته کاهش می‌یابد که دلیل آن همانند سازی فعال ویروس و آلودگی سلول‌های T در گره‌های لنفی می‌باشد. زمانی که تعداد سلول‌های  $CD4^+$  T به کمتر از یک حد بحرانی (تقریباً  $200/mm^3$ ) برسد، احتمال ابتلاء به عفونت و سایر عوارض بالینی ایدز افزایش می‌یابد. **B.** پاسخ ایمنی در برابر عفونت HIV. ۲ تا ۳ هفته بعد از عفونت اولیه، یک پاسخ CTL در برابر HIV قابل تشخیص است که در هفته ۹-۱۲ به حداکثر خود می‌رسد. در این مدت، تکثیر شدید کلون‌های سلول‌های  $CD8^+$  T اختصاصی ویروس اتفاق می‌افتد و در هفته ۱۲، تا ۱۰٪ CTL‌های بیمار برای HIV ویژگی دارند. در هفته ۱۲، پاسخ ایمنی هومورال در برابر HIV به حداکثر خود می‌رسد.

اسمزی سلول به دلیل هجوم آب به داخل سلول می‌شود. تولید ویروس می‌تواند با ساخت پروتئین‌های سلولی تداخل نماید و موجب مرگ سلول شود.

● فرآیند تولید ویروس، همراه با بروز gp41 در غشای پلاسمائی و جوانه‌زدن ذرات ویروسی، ممکن است منجر به افزایش نفوذپذیری غشای پلاسمائی و ورود مقادیر کشندهٔ کلسیم گردد، که باعث القاء آپوپتوزیس یا لیز



سلول‌های  $CD4^+ T$  باشند، نظیر اثرات gp120 محلول آزاد شده از سلول‌های آلوده که به سلول‌های غیر آلوده متصل می‌شود. برای نمونه،  $CD4$  متصل به gp120 نمی‌تواند با مولکول‌های MHC کلاس II بر سطح APCها وارد واکنش شود و در نتیجه پاسخ‌های سلول T در برابر آنتی‌ژن‌ها مهار می‌شوند. همچنین، اتصال gp120 به  $CD4$  سیگنال‌هایی جهت کاهش تنظیمی عملکرد سلول‌های T یاریگر ارسال می‌کند. بعضی مطالعات نشان می‌دهند که در بیماران آلوده به HIV، تعداد سلول‌های T تنظیمی  $CD4^+ CD25^+$  افزایش می‌یابد، ولی تاکنون مشخص نشده است که این یافته وجود دارد یا این که این سلول‌ها در واقع در ایجاد ایمنی معیوب، شرکت می‌کنند.

ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های دندریتی فولیکولی (FDC) ممکن است به وسیله HIV آلوده شده یا صدمه بینند و اختلالات آنها در پیشرفت نقص ایمنی مشارکت می‌نمایند.

● گرچه ماکروفاژها مستعد عفونت با HIV می‌باشند اما به اثرات سایتوپاتیک ویروس HIV نسبتاً مقاوم می‌باشند. ماکروفاژها ممکن است از طریق مسیر مستقل از gp120/gp41 نظیر فاگوسیتوز سایر سلول‌های آلوده یا اندوسیتوز ویرون‌های HIV پوشیده شده از آنتی‌بادی با واسطه پذیرنده Fc نیز آلوده شوند. چون ماکروفاژها به وسیله ویروس آلوده می‌شوند ولی معمولاً توسط HIV کشته نمی‌شوند، در نتیجه به صورت مخزن ویروس در می‌آیند. درحقیقت، در بسیاری از بافت‌های بیماران مبتلا به ایدز به ویژه مغز، مقدار HIV موجود در ماکروفاژها بسیار زیادتر از ویروس موجود در سلول‌های T می‌باشد. اعمال عرضه آنتی‌ژن و ترشح سایتوکاین در ماکروفاژهای آلوده به HIV نیز ممکن است دچار اختلال شده باشند.

● سلول‌های دندریتیک نیز می‌توانند HIV را به دام انداخته و لذا می‌توانند به وسیله HIV آلوده می‌شوند. سلول‌های دندریتیک همانند ماکروفاژها مستقیماً توسط عفونت HIV آسیب نمی‌بینند. با این حال، این سلول‌ها در جریان روند عرضه آنتی‌ژن، تماس نزدیکی با سلول‌های T دست‌نخورده برقرار می‌کنند. تصور می‌شود

علاوه بر القای مرگ سلول‌های  $CD4^+ T$  آلوده شده به واسطه ویروس، مکانیسم‌های دیگری برای تخلیه و تخریب سلول‌های آلوده به HIV پیشنهاد می‌گردد. یکی از مکانیسم‌ها، مربوط به فعال شدن مزمن سلول‌های غیر عفونی با عفونت‌هایی که در بیماران با HIV شایع هستند و همچنین تولید سایتوکاین در پاسخ به این عفونت‌ها در HIV می‌باشد. به دنبال فعال شدن مزمن سلول‌های T، ممکن است این سلول‌ها، مستعد آپوپتوزیس شوند. مسیر مولکولی درگیر در این نوع مرگ سلولی ناشی از فعال شدن خصوصاً در زمینه HIV (عموماً، بسیاری از سلول‌های  $CD4^+ T$  فعال شده خصوصاً سلول‌های  $Th1$  به واسطه اتصالات FASL-FAS از بین می‌روند)، تاکنون شناخته نشده است. مرگ آپوپتوتیک لنفوسیت‌های فعال شده می‌تواند نشان‌دهنده این یافته باشد که کاهش سلول‌های T تا حدود زیادی بر تعداد سلول‌های آلوده به HIV برتری پیدا می‌کند. همان‌گونه که قبلاً اشاره شد CTL‌های اختصاصی HIV در بسیاری از بیماران مبتلا به ایدز وجود دارند و می‌توانند سلول‌های  $CD4^+ T$  آلوده را از بین ببرند و برخی سلول‌های آلوده نیز احتمالاً به واسطه پیروپتوز از بین بروند. علاوه بر این، آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های پوششی HIV به سلول‌های  $CD4^+ T$  آلوده به HIV اتصال یافته و آنها را مورد هدف سایتوتوکسی سیت سلولی با واسطه آنتی‌بادی (ADCC) قرار می‌دهند. gp120 به  $CD4$  تازه ساخته شده در درون سلول متصل می‌شود و از روند پردازش طبیعی پروتئینها در شبکه اندوپلاسمی جلوگیری می‌کند و باعث مهار بروز سطحی  $CD4$  می‌شود و سلول‌ها توانایی پاسخ‌دهی به تحریک آنتی‌ژنی را از دست می‌دهند. نقش نسبی این مکانیسم‌های غیر مستقیم در حذف سلول‌های  $CD4^+ T$  در بیماران آلوده به HIV نامشخص بوده و مورد تناقض می‌باشد.

نقایص عملکردی در سیستم ایمنی افراد آلوده به HIV، نقص ایمنی ناشی از حذف سلول‌های  $CD4^+ T$  را تشدید می‌کند. این نقایص عملکردی، شامل کاهش پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌ها و پاسخ‌های ایمنی هومورال غیر خنثی کننده و با شدت کمتر می‌باشد. با این که حتی ممکن است سطح Ig سرمی افزایش یافته باشد. نقایص ممکن است ناشی از اثرات مستقیم عفونت HIV بر

درمان HIV شناخته می‌شوند)، ولی ماندگاری مخازن ویروس HIV به عنوان عامل گیج کننده محسوب می‌گردد. بسیاری از ویروس‌های نهفته در مخازن ویروسی به طور نسبی از دسترسی سیستم ایمنی میزبان به دور می‌باشند. فرض بر این است که ویروس‌های نهفته در سلول‌های Tfh در مناطق روشن مراکز زایگر از دسترس سلول‌های  $CD8^+ T$  سایتوتوکسیک در امان باشند. برخی از ویروس‌های پلاسما احتمالاً توسط ماکروفاژها تولید می‌شوند که ترن‌اور پایین تری دارند (نیمه عمری در حدود ۲ هفته). چنین فرض می‌شود که مقدار اندکی از ویروس، شاید به میزان ۱٪، در سلول‌های T خاطره‌ای آلوده، به صورت نهفته وجود دارند. به علت عمر طولانی سلول‌های خاطره‌ای، حتی اگر تمام چرخه‌های جدید عفونت متوقف شوند، ده‌ها سال طول می‌کشد تا این منبع ویروسی حذف شود.

### تظاهرات بالینی بیماری HIV

حجم وسیعی از اطلاعات درباره اپیدمیولوژی و سیر بالینی عفونت HIV به دست آمده است. از آنجا که درمان دارویی علیه رتروویروس در حال پیشرفت است، بسیاری از تظاهرات بالینی در حال تغییر است. در قسمت بعدی، تظاهرات کلاسیک عفونت HIV را شرح می‌دهیم و در زمان مناسب، به تابلوهای در حال تغییر آن، می‌پردازیم.

### انتقال HIV و اپیدمیولوژی ایدز

ویروس به سه طریق اصلی از یک فرد به دیگری منتقل می‌شود:

- تماس نزدیک جنسی بین زوج‌های غیر هم‌جنس‌باز (شایع‌ترین روش انتقال در آفریقا و آسیا است) یا بین دو مرد که با یکدیگر سکس دارند، متداول‌ترین راه انتقال می‌باشد. در نواحی صحرایی آفریقا که میزان عفونت از تمام نقاط دنیا بیشتر است (هر روز تقریباً چندین هزار مورد جدید شناسایی می‌شود)، بیش از نیمی از افراد آلوده، زنان هستند.

- انتقال HIV از مادر به کودک مسئول قسمت اعظم موارد ایدز در کودکان می‌باشد. این نوع انتقال به طور عمده در رحم یا در حین زایمان اتفاق می‌افتد، اگرچه

که سلول‌های دندریتیک در حین تماس با سلول‌های T دست‌نخورده، آنها را آلوده می‌کنند و این روش می‌تواند مسیری برای گسترش عفونت به شمار رود.

- سلول‌های دندریتیک فولیکولار (FDCs) در مراکز زایگر گره‌های لنفی و طحال مقادیر زیادی HIV را بر سطوح گسترده خود به دام می‌اندازند و این عمل را تا حدودی از طریق اتصال با واسطه پذیرنده Fc به ویروس پوشیده شده از آنتی‌بادی انجام می‌دهند. اگرچه FDCها به طور مؤثری آلوده نمی‌شوند، ولی حداقل از دو طریق در بیمار یزائی نقص ایمنی وابسته به HIV شرکت می‌کنند. اول، سطح FDC مخزنی برای HIV است که می‌تواند ماکروفاژها و سلول‌های  $CD4^+ T$  را در گره‌های لنفی آلوده نماید. دوم، اعمال طبیعی FDCها در پاسخ‌های ایمنی مختل می‌شوند و بالاخره توسط ویروس از بین می‌روند. اگرچه مکانیسم‌های مرگ القاء‌شده توسط HIV در FDCها شناخته نشده است ولی نتیجه کلی از بین رفتن شبکه FDC در گره‌های لنفی و طحال، به هم‌خوردن ساختار عملکردی سیستم لنفاوی محیطی می‌باشد. سلول‌های Tfh در مراکز زایا احتمالاً به مخازنی برای ویروس HIV تبدیل شوند که در ادامه بحث خواهیم کرد.

### مخازن HIV و ترن‌اور (turnover) ویروس

ویروس موجود در خون بیماران به طور عمده توسط سلول‌های  $CD4^+ T$  آلوده که عمر کوتاهی دارند و به میزان کمتر به وسیله سایر سلول‌های آلوده تولید می‌شود. سه مرحله کاهش در ویروسی پلاسما در بیماران درمان شده با داروهای ضد رتروویروس مشاهده شده یا بر اساس مدل‌سازی ریاضی پیش‌بینی شده است و این منحنی‌های کاهش برای تخمین انتشار HIV در مخازن سلولی مختلف به کار رفته‌اند. به نظر می‌رسد بیش از ۹۰ درصد ویروس پلاسما به وسیله سلول‌های T فعال و خاطره  $CD4^+$  که منبع اصلی ویروس در افراد آلوده می‌باشند، تولید می‌شود. تقریباً  $\frac{2}{3}$  مخازن ویروس HIV در سیستم ایمنی مخاطی، عمدتاً در دستگاه گوارش، و حدود  $\frac{1}{3}$  در غدد لنفاوی وجود دارد. اگرچه تلاش‌های زیادی برای افزایش ایمنی افراد و پاکسازی کامل ویروس در افراد آلوده در حال انجام است (که اغلب به عنوان



جدول ۷-۲۱. تظاهرات بالینی عفونت HIV

مرحله بیماری	تظاهرات بالینی
بیماری HIV حاد	تب، سردرد، گلودرد همراه با فارنژیت، لنفادنوپاتی ژنرالیزه، بثورات جلدی
مرحله نهفته بالینی	کاهش تعداد سلولهای $CD4^+$ T خون
ایدز	عفونتهای فرصت طلب: پروتوزوا (توکسوپلازما، کریبتوسپوریدیوم) باکتریها (مایکوباکتریوم اویوم، نوکاردیا، سالمونلا) قارچها (کاندیدا، کریبتوکوکوس نشوفورمنس، کوکسیدیوئید ایمنیتیس، هیستوپلازما کپسولا توم، پنوموسیستیس) ویروسها (سایتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس، واریسلا - زوستر) تومورها لنفومها (شامل لنفوم سلول B وابسته به EBV) سارکوم کاپوزی کارسینوم گردن رحم نقایص عصبی شناختی سندرم تحلیل بدنی (wasting syndrome)

سلولهای  $CD4^+$  T خون، می توانند به خوبی پیشرفت بیماری را از لحاظ بالینی پیش بینی کنند. همچنان که بیماری پیشرفت می کند، بیماران مستعد عفونت های دیگر می شوند و پاسخ های ایمنی به این عفونت ها می تواند تولید HIV را تحریک کند و تخریب بافت های لنفاوی را تسریع کند. همان طور که قبلاً بحث شد محرک هایی که سبب فعال شدن سلول های T آلوده می شوند نظیر آنتی ژن ها و سایتوکاین های مختلف می توانند نسخه برداری از ژن HIV را افزایش دهند. سایتوکاین هایی مانند TNF که توسط سیستم ایمنی ذاتی در پاسخ به عفونت های میکروبی تولید می شوند به ویژه در بالابردن تولید HIV مؤثر هستند. بنابراین سیستم ایمنی در همان حال که تلاش می کند تا سایر میکروب ها را ریشه کن کند، سبب تخریب خود به وسیله

انتقال از طریق شیر پستان نیز امکان پذیر است.

- تزریق خون یا فرآورده های خونی آلوده به یک گیرنده، همچنین یک راه متداول انتقال HIV است. استفاده از سوزن های مشترک به وسیله مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی شایع ترین شکل این نوع انتقال می باشد. HIV می تواند برای مدت ۶ هفته در سر سرنگ مصرف شده آلوده در شرایط آب و هوایی معتدل به صورت عفونی باقی بماند. با پیشرفت روش های غربالگری روتین آزمایشگاهی، انتقال خون یا فرآورده های خونی بخش ناچیزی از آلودگی های HIV را از نظر بالینی تشکیل می دهد.

### سیر بالینی عفونت HIV

با اندازه گیری مقدار ویروس در پلاسما و نیز شمارش سلول های  $CD4^+$  T خون، می توان سیر بیماری HIV را پیگیری نمود (به شکل ۸-۲۱ نگاه کنید). ۳ فاز از بیماری شناخته شده است.

- **مرحله حاد**، که سندرم HIV حاد نیز نامیده می شود، مرحله ویرمی است که با تظاهرات غیر اختصاصی عفونت، مشخص می شود. به طور معمول، این مرحله در ۵۰٪ تا ۷۰٪ بالغین آلوده، ۳ تا ۶ هفته بعد از عفونت، ایجاد می شود. در این مرحله یک افزایش نیزه ای (spike) در تعداد ویروس های پلاسما و کاهش نسبتاً کم تعداد سلول های  $CD4^+$  T به وجود می آید ولی تعداد سلول های  $CD4^+$  T خون اغلب به حد نرمال برمی گردد. با این وجود، در بسیاری از بیماران، عفونت مخفی است و هیچ نشانه ای وجود ندارد.

- **مرحله مزمن از دوره کمون بالینی** ممکن است چندین سال ادامه پیدا کند. در طول این مدت، ویروس داخل بافت های لنفاوی می ماند و از دست رفتن سلول های  $CD4^+$  T، از طریق جایگزین شدن از پیش تازه ها، اصلاح می شود. بیماران بدون علامت هستند و یا از عفونت های خفیف رنج می برند. در طی ۲ تا ۶ ماه بعد از عفونت، غلظت ویروس های پلاسما در یک نقطه (set point) ویژه ای ثابت می ماند که در میان بیماران مختلف، متفاوت است. سطح این نقطه تنظیمی و تعداد

پنوموسیستیس) و تومورها (نظیر سارکوم کاپوزی) را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داده است.

### پاسخ‌های ایمنی در برابر HIV پاسخ ایمنی ذاتی به HIV و فاکتورهای محدود کننده میزبان

فاکتورهای محدود کننده میزبان، عفونت ویروسی را مهار می‌کند ولی بسیاری از پروتئین‌های ویروسی جهت مقابله با اثرات فاکتورهای محدود کننده تکامل یافته‌اند. فاکتورهای محدود کننده میزبان در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به HIV در اکثر متون به بهترین وجه توصیف شده‌اند. HIV از طریق تعدادی از مولکول‌های شناسایی کننده الگو شامل TLRها و RIG-1 شناسایی می‌شوند. دو حسگر کلیدی برای تشخیص فراورده‌های حاصل از نسخه‌برداری معکوس ویروسی در اوایل عفونت پروتئین ۱۶ قابل القاء با اینترفرون (IFI16) و سنتاز Cyclic GMP-AMP (cGAS) می‌باشند و هر دو در فصل ۴ توضیح داده شده‌اند. IFI16 می‌تواند به cDNA حاصل از HIV متصل شده و از طریق آداپتور STING، پروتئین کیناز TBK1 و فاکتورهای نسخه‌برداری IRF3 و IRF7 سیگنال‌رسانی کند. این سیگنال‌رسانی تولید اینترفرون تیپ ۱ و بیان فاکتورهای محدود کننده میزبان نظیر SAMHD1، TRIM5α، ApoBEC3 و tetherin را القاء می‌کند. همگی بعداً شرح داده شده می‌شوند.

tetherin از فاکتورهای میزبان است که از آزادسازی ویریون از سلول‌های خاصی جلوگیری می‌کند. این مولکول از تجمع برخی ویروس‌های خاص نظیر HIV جلوگیری می‌کند و این مهار جوانه‌زدن می‌تواند به واسطه پروتئین VPU در HIV ممانعت گردد. سلول‌های میزبان یک سری فاکتورهای محدود کننده خاص نظیر پروتئین ApoBEC3 (apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide like 3) را درون ذرات ویروسی ادغام می‌کنند. این پروتئین یک سیتیدین دامیناز است که در سلول‌های آلوده در تکثیر ویروس تداخل ایجاد می‌کند. پروتئین Vif در HIV با هدف قراردادن پروتئین ApoBEC3 برای یوبی‌کوئیتینه شدن و تخریب پروتئین، نهایتاً افزایش تکثیر ویروس را باعث می‌شوند. در سلول‌های آلوده، یک فاکتور مهم محدود کننده میزبان، TRIM5α، عضوی از

HIV می‌شود. مثال غم‌انگیز از چیزی که آن را انهدام از درون می‌نامند.

● زمانی که تعداد سلول‌های  $CD4^+$  خون به پائین‌تر از  $200/mm^3$  رسید، بیماری HIV به مرحله نهایی خود یعنی ایدز وارد می‌شود. ویروسی HIV به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد چون تکثیر ویروس در سایر مخازن آن (غیر از T) به صورت کنترل نشده بالا می‌رود. بیماران مبتلا به ایدز از مجموعه‌ای از عفونت‌های فرصت طلب، بدخیمی‌ها، کاشکسی (سندرم تحلیل بدنی HIV)، نارسائی کلیوی (نفروپاتی HIV) و بیماری CNS (انسفالوپاتی ایدز که امروزه تحت عنوان نقایص نورودژنراتیو وابسته به HIV یا HAND شناخته می‌شود) رنج می‌برند (به جدول ۷-۲۱ نگاه کنید). چون سلول‌های T یاریگر  $CD4^+$  برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال در برابر میکروب‌های مختلف مورد نیاز هستند، در نتیجه کاهش آنها دلیل اصلی افزایش استعداد ابتلاء به عفونت‌های متعدد در بیماران مبتلا به ایدز محسوب می‌شود. علاوه بر این، بسیاری از تومورها در بیماران مبتلا به ایدز دلیل ویروسی دارند و شیوع آنها در این بیماران نشان‌دهنده ناتوانی بیماران آلوده به HIV در ایجاد پاسخ ایمنی مؤثر بر علیه ویروس‌های سرطان‌زا می‌باشد. کاشکسی غالباً در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی مزمن دیده می‌شود و نشان دهنده مجموعه‌ای از اثرات سایتوکاین‌های التهابی (مانند TNF) بر روی اشتها و متابولیسم می‌باشد. بیماری CNS در ایدز احتمالاً ناشی از آسیب عصبی توسط ویروس یا پروتئین‌های ویروسی ره‌اشده مانند gp120 و Tat و نیز اثرات سایتوکاین‌های آزاد شده توسط سلول‌های میکروگلیال آلوده می‌باشد.

اگرچه برای اکثر موارد شدید بیماری، این خلاصه از سیر بالینی، صادق است، میزان پیشرفت به سمت بیماری بسیار متغیر است و بعضی افراد برای مدت طولانی پیشرفتی به سمت بیماری ندارند. مکانیسم‌های احتمالی در این عدم پیشرفت بعداً شرح داده می‌شود. به گونه‌ای مهم، درمان ضد ویروسی که امروزه به خوبی در دسترس است، سیر بیماری را تغییر داده، بروز عفونت‌های فرصت طلب (مانند



پاسخ ایمنی آداپتیو اولیه در برابر عفونت HIV با گسترش شدید سلول‌های  $CD8^+ T$  مشخص می‌شود که برای پتیدهای HIV اختصاصی هستند. در عفونت حاد، تقریباً ۱۰٪ یا تعداد بیشتری از سلول‌های  $CD8^+ T$  در گردش برای gag و سایر پروتئین‌های ویروس HIV اختصاصی هستند. این CTLها، عفونت را در مرحله اولیه کنترل می‌کنند (به شکل ۸-۲۱ نگاه کنید)، ولی در نهایت، به علت سرعت فرار ویروس‌های موتانت (سویه‌های با آنتی‌ژن‌های موتاسیون یافته)، این سلول‌ها ناکارآمد می‌باشند. سلول‌های  $CD4^+ T$  هم به ویروس‌ها پاسخ می‌دهند و این سلول‌های  $CD4^+ T$  می‌توانند در کنترل ویروسی از راه‌های مختلف شرکت کنند. پاسخ  $CD4^+ T$  مؤثر به عنوان منبع کمک برای ساخت سلول‌های T خاطره‌ای  $CD8^+$  لازم است، همچنین نشان داده شده است که سلول‌های  $CD4^+ T$ ، سبب نابودی سلول‌های آلوده به HIV می‌شوند. اهمیت پاسخ‌های CTL در کنترل HIV با تکامل ویروس زیر فشار سیستم ایمنی شناخته شد که منجر به ایجاد گونه‌هایی از ویروس شدند که اپی‌توپ‌های CTL خود را از دست داده بودند. تکامل ویروس منجر به از دست دادن اپی‌توپ‌های شناخته شده توسط سلول‌های  $CD4^+ T$  نیز می‌شود که نشان می‌دهد هم سلول‌های  $CD4^+$  و هم  $CD8^+$  در دفاع میزبان علیه ویروس مشارکت می‌کنند.

۶ تا ۹ هفته بعد از آلودگی با HIV، پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر انواعی از آنتی‌ژن‌های ویروس قابل ردیابی هستند. به نظر می‌رسد که ایمونوزنیک‌ترین مولکول‌های HIV برای تحریک پاسخ‌های آنتی‌بادی، گلیکوپروتئین‌های پوششی باشند و تیتراهای بالائی از آنتی‌بادی‌های ضد gp120 و ضد gp41 در بیشتر افراد آلوده به HIV وجود دارند. سایر آنتی‌بادی‌های ضد HIV که اغلب در سرم بیماران یافت شده‌اند، شامل آنتی‌بادی‌های ضد p24، ترانس کریپتاز معکوس و فرآورده‌های gag و pol می‌باشند (به شکل ۸-۲۱ نگاه کنید). تأثیر این آنتی‌بادی‌ها بر سیر بالینی عفونت HIV قطعی نیست. آنتی‌بادی‌های اولیه عموماً خنثی‌کننده نیستند و بنابراین مهارکننده‌های ضعیف عفونت‌زایی ویروس یا اثرات سیتوپاتیک هستند. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه gp120، ۲ تا ۳ ماه بعد از عفونت اولیه توسعه می‌یابند ولی این آنتی‌بادی‌ها نمی‌توانند

TRIM (tripartite motif) از خانواده لیگاز E3 یوبی‌کوئیتین می‌باشد. TRIM5 $\alpha$  با پروتئین‌های کپسید ویروس تعامل برقرار می‌کند و باعث از دست رفتن پوشش ویروس قبل از بلوغ آن و تخریب پروتئازومی ساختارهای ترانس کریپتاز معکوس ویروس می‌گردد. همچنین می‌تواند ترانس لوکاسیون هسته‌ای ساختارهای پیش‌ادغامی ویروس را بلوکه کند. SAMHD1 (SAM domain and HD domain 1) آنزیم میزبان است که دزوکسی نوکلئوزید تری فسفات داخل سلولی را هیدرولیز و انباشته می‌کند و بنابراین از سنتز DNA ویروس از طریق ترانس کریپتاز معکوس ممانعت می‌کند. گونه‌های ویروسی HIV-2 پروتئینی به نام Vpx تولید می‌کند که فعالیت SAMHD1 را مهار می‌کند.

بسیاری از پاسخ‌های ایمنی ذاتی به HIV شرح داده شده‌اند که شامل تولید پتیدهای ضد میکروبی (دیفنسین) و فعال شدن سلول‌های NK، سلول‌های دندریتیک (به ویژه سلول‌های دندریتیک پلاسما سیتوتیدی تولید کننده اینترفرون‌های تیپ ۱) و سیستم کمپلمان می‌باشند.

### پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به HIV

پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی اختصاصی HIV پس از عفونت گسترش می‌یابند اما عموماً حفاظت محدودی ایجاد می‌کنند. پاسخ ایمنی اولیه به عفونت HIV در اصل شبیه پاسخ ایمنی به سایر ویروس‌ها است و جهت پاکسازی عمده ویروس‌های موجود در خون و سلول‌های T گردشی به کار گرفته می‌شود. با این حال واضح است که این پاسخ‌های ایمنی در ریشه‌کنی HIV ناتوان است و عفونت سرانجام بر سیستم ایمنی فرد غلبه می‌کند. علیرغم کارایی ضعیف پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی، شناسایی آنها به سه دلیل مهم است. ابتدا، پاسخ‌های ایمنی ممکن است برای میزبان مضر باشد. برای مثال، با تحریک برداشت ویروس‌هایی که اوپسونیزه شده‌اند به درون سلول‌های آلوده نشده، از طریق اندوسیتوز با واسطه پذیرنده Fc دوم، آنتی‌بادی‌های به وجود آمده علیه HIV، مارکرهای تشخیصی عفونت HIV هستند که برای طیف وسیعی از تست‌های غربالگری به کار می‌روند. سوم، طراحی واکسن مؤثر برای ایمونیزاسیون علیه HIV که نیاز به دانش و شناخت پاسخ‌های سیستم ایمنی دارد و عموماً محافظت‌کننده باشند (در ارتباط با حفاظت).

می‌افتد که دلیل آن نسخه‌برداری معکوس مستعد به خطا (*error-prone reverse transcription*) می‌باشد و به این ترتیب ویروس می‌تواند از روند شناسایی توسط آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T که در پاسخ به پروتئین‌های ویروسی تولید شده‌اند، بگریزد. ناحیه‌ای از مولکول gp120 به نام حلقه V3 یکی از متغیرترین بخش‌های آنتی‌ژنیک ویروس است و تنوع زیادی در HIV‌های جناسده از یک فرد در زمان‌های مختلف نشان می‌دهد تعداد زیادی از اپی‌توپ‌های ویروس می‌توانند به عنوان اهداف بالقوه طیف وسیعی از آنتی‌بادی‌های خنثی کننده عمل کنند. این اپی‌توپ‌ها به وسیله قندهای N-linked حجیم که سپر گلیکانی HIV نامیده می‌شوند، محافظت می‌گردند.

سلول‌های آلوده به HIV با کاهش دادن میزان بروز مولکول‌های MHC کلاس I از گزند CTL‌ها فرار می‌کنند پروتئین HIV Nef بروز مولکول‌های MHC کلاس I را مهار می‌کند و برای این منظور، فروبری این مولکول‌ها را به درون سلول‌ها افزایش می‌دهد سایر مکانیسم‌های مهار ایمنی با واسطه سلول در برخی موارد نشان داده شده‌اند همان‌طور که قبلاً ذکر شد، این مکانیسم‌ها شامل مهار ترجیحی سایتوکاین Th1، فعال‌سازی سلول‌های T تنظیمی و سرکوب عملکردهای سلول دندریتیک می‌باشند. مکانیسم‌های این عملکردهای ویروسی به همراه اهمیت بیماری‌زایی آنها اثبات نشده است.

### کنترل‌کننده‌های ممتاز و غیر پیشرفت‌کننده‌های طولانی‌مدت: یک نقش احتمالی برای ژن‌های میزبان

اگرچه بسیاری از افراد آلوده با HIV در نهایت به AIDS مبتلا می‌شوند، اما حدود ۱٪ از افرادی که آلوده شده‌اند مبتلا به بیماری نمی‌شوند. این افراد شمارش بالای سلول‌های  $CD4^+$  و  $CD8^+$  دارند، به درمان نیاز ندارند و ویرمی دائمی دارند اما به بیماری حداقل برای ۱۰ تا ۱۵ سال مبتلا نمی‌شوند. براساس درجه ویرمی، این گروه می‌توانند به دو زیرگروه تقسیم شوند: غیرپیشرفت‌کننده‌های بلندمدت که ویرمی قابل تشخیص در حد ۵۰۰ کپی RNA مربوط به HIV-1 در میلی‌لیتر خون دارند؛ و یک زیرگروه بسیار کوچکتر از کنترل‌کننده‌های خوب که بار ویروسی را در حد ۵۰ کپی یا

از عهده ویروس برآیند، چون ویروس سریعاً می‌تواند اپی‌توپ‌های غالب ایمنی در گلیکوپروتئین‌های پوششی خود را تغییر دهد. در افرادی که برای چند سال با ویروس HIV-1 آلوده شده‌اند، تعیین توالی زنجیره‌های سنگین و سبک سلول‌های B اختصاصی gp-140 وجود آنتی‌بادی‌های خنثی کننده وسیع‌الطیف را نشان داده است. به طریقی جالب و به دلایل ناشناخته تنها حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد افراد مبتلا به عفونت مزمن، آنتی‌بادی خنثی کننده تولید می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها به جایگاهی در سطح پروتئین ویروسی متصل می‌شوند که ویروس توانایی ایجاد موتاسیون در آن را ندارد. نظیر محل اتصال گلیکوپروتئین ۱۴۰ (gp140) به CD4. بنابراین، این آنتی‌بادی‌ها در پاکسازی ویروس مؤثر هستند. ویژگی بارز تمام این آنتی‌بادی‌ها گزینش آنها بعد از هیپرموتاسیون سوماتیک وسیع است که دلالت بر پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر دارد. به بیان دیگر گنجینه لنفوسیت‌های B بکر شروع کننده، که اختصاصی HIV هستند، در ابتدا شامل سلول‌های B هستند که رسپتورهای آنتی‌ژنی آنها به صورت ضعیف به بعضی اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی مانند جایگاه اتصال گلیکوپروتئین 140 به CD4 متصل می‌شود. دفعات متعدد هیپرموتاسیون سوماتیک و گزینش که در یک عفونت بلندمدت روی می‌دهد، به تدریج جمعیت‌هایی از سلول B تولید می‌کند که با افینیتی بالا به اپی‌توپ‌های اصلی، که به سختی شناسایی می‌شوند، متصل می‌گردند. یکی از اهداف واکسیناسیون تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده وسیع‌الطیف و با افینیتی بالاست، ولی به دلیل نیاز به القای میزان بالای هیپرموتاسیون سوماتیک جهت نیل به این هدف تاکنون این امر به صورت مستمر ممکن نشده است.

### مکانیسم‌های گریز ایمنی توسط HIV

HIV نمونه یک پاتوژن عفونی است که با تخریب سیستم ایمنی از دفاع میزبان می‌گریزد. ما قبلاً بر برخی مکانیسم‌های به کار گرفته شده توسط ویروس برای فرار از فاکتورهای محدود کننده میزبان و نیز سیستم ایمنی ذاتی اشاره کرده‌ایم. علاوه بر این، HIV ویژگی‌های متعددی دارد که به فرار آن از ایمنی آدپتیو احتمالاً کمک می‌کند. میزان بسیار بالایی از موتاسیون در HIV اتفاق



می‌کنند. مهارکننده‌های پروتئاز ویروسی ساخته شده‌اند که مانع پردازش پروتئین‌های پیش‌ساز به پروتئین‌های کپسید و مرکزی ویروس‌های بالغ می‌گردند. وقتی که این مهارکننده‌های پروتئاز به تنهایی به کار می‌روند، ویروس‌های موتاسیون‌یافته مقاوم به اثرات آنها ظاهر می‌شوند. با وجود این، اکنون مهارکننده‌های پروتئاز جزء معمول رژیم درمانی سه دارویی است که همراه دو مهارکننده نسخه‌بردار معکوس مختلف به کار می‌رود. این درمان سه گانه جدید که معمولاً HAART (درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال) یا ART (درمان ضد رتروویروسی) نامیده می‌شود، در اکثر بیمارانی که سال‌ها تحت درمان قرار گرفته‌اند، به طور مؤثری باعث کاهش RNA پلاسمائی ویروس تا حد غیرقابل تشخیص شده است. همچنین، در حال حاضر، یک مهارکننده اینتگرز برای درمان ضد ویروس در دسترس است. «مهارکننده‌های ورودی» که از ورود ویروس با هدف قراردادن CD4 یا CCR5 روی سلول میزبان جلوگیری می‌کنند یک دسته جدید دیگر از درمان‌ها می‌باشند. مهارکننده‌های ادغام ویروس، داروهایی هستند که gp41 را هدف قرار داده و از ادغام ویروس با غشای پلاسمایی میزبان جلوگیری می‌کنند. اگرچه درمان علیه رتروویروس، در بعضی بیماران، میزان ویروس را تا ۱۰ سال به زیر حد تشخیص کاهش داده است، غیر محتمل است که این درمان بتواند ویروس را از همه مخازن آن حذف کند (به خصوص سلول‌های آلوده با عمر طولانی) و در نهایت مقاومت به این داروها گسترش می‌یابد. مشکلات بزرگی که در برابر این روش‌های درمانی جدید وجود دارند و استفاده مؤثر آنها را در بسیاری از نقاط دنیا محدود می‌کنند، هزینه بسیار بالا و عوارض جانبی شدید می‌باشند. همچنین در برخی بیماران ویروس نسبت به داروهایی که مصرف می‌شود از خود مقاومت نشان می‌دهد. این مشکل معمولاً با سکانس کردن ژنوم ویروس برای یافتن موتاسیون‌های ایجاد کننده مقاومت دارویی برطرف می‌شود. استفاده نامناسب از این داروها توسط بیماران نیز یک مشکل اساسی می‌باشد. پروفیلاکسی قبل از قرارگرفتن در معرض (Pre-exposure prophylaxis: PrEP) با استفاده از یک قرص حاوی دو بازدارنده ترانس‌کریپتاز معکوس متفاوت از نظر مکانیسم برای محافظت از افرادی که HIV ندارند اما در معرض ابتلا قرار دارند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگرچه PrEP در برخی

کمتر از RNA ویروس HIV-1 در میلی‌لیتر خون حفظ می‌کنند. علاقه بسیاری بر فهم اساس ژنتیکی کنترل HIV با معاینه این افراد به صورت مطالعات کوهورت با جزئیات وجود دارد. تاکنون، یک نقش قوی برای لوکوس MHC در محافظت افراد و مهار پیشرفت با مطالعات ارتباط ژنتیکی پیشنهاد شده است. یک نوع لوکوس اختصاصی HLA کلاس I با فقدان پیشرفت بیماری مرتبط شده‌اند. برخی کنترل کننده‌های خوب پاسخ‌های قوی  $CD8^+$  T را علیه پتیدهای به شدت حفاظت شده ویروسی القا می‌کنند که به واسطه آن ویروس نتواند بدون از بین رفتن قدرت عفونت‌زایی، جهش کند. ما پیش از این اهمیت توارث حذف هموزیگوت 32-bp در CCR5 را در محافظت علیه عفونت ذکر کردیم و سایر فاکتورهای ژنتیکی شرکت‌کننده در مقاومت نیز احتمالاً در سال‌های آینده مشخص خواهند شد.

### درمان و پیشگیری ایدز و پیشرفت واکسن

کوشش‌های تحقیقاتی فعال برای گسترش عواملی که بتوانند با چرخه زندگی ویروس تداخل نمایند، در حال انجام هستند. در حال حاضر، برای درمان عفونت HIV و ایدز به صورت روتین از سه گروه داروهای ضدویروسی به صورت توأم استفاده می‌شود که مولکول‌های ویروسی را مورد هدف قرار می‌دهند که مشابه آنها در انسان یافت نشده است. اولین گروه دارویی ضد رتروویروس که به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند، آنالوگ‌های نوکلئوزیدی هستند که فعالیت نسخه‌بردار معکوس ویروسی را مهار می‌کنند. این داروها شامل آنالوگ‌های داکسی تیمیدین نوکلئوزید مانند 3'-آزیدو-3'-داکسی تایمیدین (3'-azido-3'-deoxythymidine [AZT])، آنالوگ‌های داکسی سیتیدین نوکلئوزید و آنالوگ‌های داکسی آدنوزین هستند. زمانی که این داروها به تنهایی مصرف می‌شوند، در کاهش قابل ملاحظه میزان RNA پلاسمائی HIV برای چندین ماه تا چندین سال مؤثر می‌باشند. معمولاً این داروها جلوی پیشرفت بیماری ایجاد شده توسط HIV را نمی‌گیرند که دلیل عمده آن پیدایش ویروس‌هایی با اشکال موتاسیون‌یافته آنزیم نسخه‌بردار معکوس است که نسبت به این داروها مقاوم هستند. مهارکننده‌های غیر نوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس به طور مستقیم به آنزیم متصل می‌شوند و عملکرد آن را مهار

کارآزمایی‌های بالینی اخیر نشان داده‌اند که تجویز داروهای ضد رتروویروس به مادران حامله در جلوگیری از عفونت نوزادان مؤثر است. همچنین همانگونه که اشاره شد، کاربرد پروفیلاکتیک این داروها در بیماران پرخطر، میزان عفونت را کاهش می‌دهد.

تولید واکسن مؤثر علیه HIV، هدف اصلی مراکز تحقیقاتی زیست‌پزشکی در سراسر جهان می‌باشد. این عمل به دلیل توانایی ویروس در موتاسیون یافتن و تغییر دادن بسیاری از آنتی‌ژنهای ایمنی‌زا، با مشکل مواجه شده است. به نظر می‌رسد که یک واکسن مؤثر باید بتواند هر دو دسته پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی را در برابر آنتی‌ژن‌های ویروسی تحریک نماید. برای نیل به این هدف، روش‌های متعددی در تولید واکسن HIV تحت بررسی قرار گرفته‌اند. بیشتر مطالعات اولیه در مورد عفونت SIV در شیمپانزه‌ها انجام گرفته‌اند و واکسن‌های مؤثری بر علیه SIV (simian immunodeficiency virus) تولید شده‌اند. موفقیت به دست آمده امیدوارکننده است، زیرا SIV از نظر مولکولی بسیار شبیه به HIV می‌باشد و یک بیماری مشابه ایدز را در شیمپانزه‌ها ایجاد می‌کند. واکسن‌های ویروسی زنده مختلف با این امید که بتوانند پاسخ‌های CTL قوی ایجاد کنند، مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. این واکسن‌ها شامل ویروس‌های هیبرید نوترکیب غیرویرولان متشکل از قسمتی از توالی‌های SIV و HIV می‌باشند یا از ویروس‌هایی تشکیل می‌یابند که بر اثر حذف یک یا چند قسمت از ژنوم ویروس نظیر ژن *nef* ضعیف شده‌اند. نکته مهم در مورد واکسن‌های ویروسی زنده، توانایی آنها در ایجاد بیماری است که احتمالاً اگر به طور کامل ضعیف نشده باشد یا پس از نوترکیبی با HIV طبیعی در بدن سوبیه پاتوژن تولید شود. روش دیگری که عاری از این مشکل safety است ولی همچنان توانایی القاء ایمنی با واسطه CTLها را دارد، استفاده از ناقل‌های ویروسی زنده غیر-HIV نوترکیب می‌باشد که حامل ژن‌های HIV هستند. چندین واکسن DNA نیز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند؛ این واکسن‌ها شامل مجموعه‌ای از ژن‌های ساختاری و تنظیمی SIV یا HIV هستند که در وکتورهای بروزدهند DNA پستانداران جای گرفته‌اند. واکسن‌های سلول T با تمرکز بر مناطق محافظت شده پروتئوم ویروسی یک رویکرد جالب است که در حال حاضر در مراحل اولیه به سر می‌رود.

زمینه‌ها مؤثر واقع شده است، اما استفاده نابجا از آن یک مشکل اساسی ایجاد می‌کند و همچنین گسترش PrEP تاکنون نتوانسته اپیدمی ویروس را در آن نقاط از جهان که بیشتر نیاز است، برطرف کند.

نسبتی از افراد دریافت کننده ART، تظاهرات نابجای بازسازی سیستم ایمنی را نشان دادند که التهاب بیش از حد (over-exuberant) نام دارد و احتمالاً به دنبال شناسایی پاتوژن‌های موجود توسط سیستم ایمنی آغاز می‌گردد. این رخداد معمولاً به همراه بازگشت تعداد سلول‌های CD4<sup>+</sup> T کاهش تعداد ویروس می‌باشد. این پدیده بالینی را سندرم (Immune reconstitution inflammatory IRIS syndrome) می‌نامند.

هر یک از عفونت‌هایی که در بیماران مبتلا به ایدز به وجود می‌آیند، با آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکتیک مناسب و اقدامات کمکی درمان می‌شوند. در افراد مبتلا به ایدز، درمان آنتی‌بیوتیکی شدیدتری در مقایسه با بیمارانی که سیستم ایمنی آنها کمتر تضعیف شده، مورد نیاز می‌باشد.

گرچه درمان ضد رتروویروسی منجر به افزایش میزان بقا بعد از عفونت با HIV شده است اما عفونت مزمن HIV با افزایش خطر مرگ و میر غیرمرتبط با ایدز در مقایسه با افراد غیرآلوده همسان از نظر سن، همراه است. در این بیماران یک افزایش تأیید شده در بیماری‌های قلبی-عروقی، اختلالات کبدی، اختلالات عصبی شناختی، بیماری کلیوی و برخی از سرطان‌ها وجود دارد. HIV مزمن اکنون به عنوان یک بیماری التهابی مزمن همراه با تظاهرات بالینی مرتبط با التهاب موضعی یا سیستمیک شناخته شده است. این سندرم اکنون توجه بسیاری از مطالعات بوده است.

تلاش برای پیشگیری از عفونت HIV حائز اهمیت فراوان است و می‌تواند در کنترل اپیدمی‌های HIV بسیار مؤثر باشد. در ایالات متحده، غربالگری روتین فرآورده‌های خونی به منظور تأیید عدم آلودگی HIV در دهنندگان خون باعث کاهش قابل ملاحظه انتقال بیماری از این طریق شده است. آموزش‌های بهداشت عمومی به منظور ترویج استفاده از کاندوم و کاهش استفاده از سوزن‌های آلوده در مصرف‌کنندگان داروهای تزریقی، به طور گسترده‌ای در حال انجام هستند. شاید مؤثرترین راه پیشگیری از ایدز، تلاش برای بالابردن آگاهی‌های عمومی درباره HIV باشد.



ایمونوپروپایلاکسی با وکتور، نوعی از ایمنی‌زایی است که در آن، پروتئینی که میانجی پاسخ‌های محافظت‌کننده است به صورت تیپیک به دنبال تزریق DNA اختصاصی به درون عضله اسکلتی، در سلول‌های میزبان ساخته می‌شود. در یک مطالعه که در حال حاضر در مرحله کارآزمایی بالینی است، زن‌های کدکننده زنجیره‌های سبک و سنگین Ig که طیف وسیعی از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه HIV تولید می‌کند در یک وکتور ویروسی آدنوویروس کلون شده و این DNA به عضله داوطلبین تزریق می‌گردد. یک رویکرد دیگر که در مدل‌های میمون (simian) به خوبی عمل کرده است، بروز یک ژن ادغامی در میزبان است که از CD4-Ig متصل به سولفوپیپتید تقلید کننده CCR5 تشکیل شده است. این پروتئین ادغامی به خوبی از ورود ویروس نقص ایمنی میمون به درون سلول‌های CD4<sup>+</sup> T جلوگیری می‌کند. چنانچه موفقیتی در تهیه واکسن علیه HIV حاصل نشود، از روش‌های ایمونوپروپایلاکسی با واسطه وکتور برای مهار گسترش HIV ممکن است استفاده گردد.

### خلاصه

- بیماری‌های نقص ایمنی به علت نقایص مادرزادی یا اکتسابی در لنفوسیت‌ها، فاگوسیت‌ها و سایر میانجی‌های ایمنی آداپتیو و ذاتی به وجود می‌آیند. این بیماری‌ها با افزایش استعداد ابتلاء به عفونت‌ها همراه هستند که ماهیت و شدت آنها بستگی زیاد به جزئی از سیستم ایمنی که اختلال پیدا کرده و نیز میزان ناهنجاری آن دارد.
- اختلالات ایمنی ذاتی شامل نقایص در کشتن میکروب‌ها به وسیله فاگوسیت‌ها (برای مثال، CGD یا سندرم چدیاک هیگاشی)، نقایص در مهاجرت و چسبندگی لکوسیت‌ها (برای مثال leukocyte adhesion deficiency) و نقایص در انتقال سیگنال TLR و کمپلمان می‌باشد.
- نقایص ایمنی مختلط شدید شامل نقص در تکامل لنفوسیت‌ها است که هم سلول‌های T و هم سلول‌های B را تحت تأثیر قرار می‌دهند و توسط نقص در انتقال سیگنال سایتوکاینی، متابولیسم غیرطبیعی پورین، نوترکیبی معیوب V(D)J و موتاسیون‌هایی که روی بلوغ

بیشتر تلاش‌های فعلی واکسیناسیون شامل واکسن‌های زیرواحد نو ترکیب با استفاده از ترایمرهای HIV است و با هدف تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده گسترده علیه gp140 انجام می‌شود. آنتی‌بادی خنثی‌کننده گسترده، آنتی‌بادی است که می‌تواند از ابتلا به تعداد زیادی از سویه‌های HIV جلوگیری کند و بنابراین، چنین آنتی‌بادی‌ای باید بخشی از مولکول gp140 (برای مثال محل اتصال CD4 که بسیار محافظت شده می‌باشد) را شناسایی کند. آزمایش‌های انسانی در حال حاضر با استفاده از ترایمرهای نو ترکیب gp140 در وکتور آدنوویروسی و براساس سویه‌های آدنوویروسی با شیوع کم در انسان seroprevalence در حال انجام است. یک رویکرد جالب و مبتکرانه شامل شناسایی ژن‌های بازآرایی شده ایمونوگلوبولینی است که آنتی‌بادی مونوکلونال خنثی‌کننده گسترده را در انسان کد می‌کند و از سلول‌های کلون B جدا شده در حالت مزمن و پیش‌رونده به دست می‌آید. این آنتی‌بادی‌ها ممکن است خیلی دیر افزایش یابند و لذا برای بیمارانی که این آنتی‌بادی‌ها را تولید کرده‌اند، مفید واقع نشوند اما در مورد چگونگی تکامل آنتی‌بادی‌ها در داخل بدن برای ما اطلاعات آموزنده‌ای دارد و ثابت شده است که این اطلاعات می‌تواند برای تولید واکسن فعلی کمک کننده باشد. می‌توان سلول‌های B بکر را که بازآرایی زنجیره‌های سبک و سنگین خود را انجام داده‌اند و همچنین پس از فعالسازی دچار موتاسیون سوماتیکی شده و طیف وسیعی از آنتی‌بادی‌های اختصاصی خنثی‌کننده را ایجاد کرده‌اند، شناسایی کرد. این پیشرفت‌ها منجر به طراحی یک ایمونوژن gp140 منطقی براساس بیولوژی ساختار آن گردیده که می‌تواند به طور بالقوه سلول‌های B را فعال کند. به گونه‌ای که تکامل قدم به قدم آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده گسترده و جهش یافته را تسهیل کند. این رویکرد امیدوارکننده به طرز شگفت‌آوری در موش‌هایی که برای بیان ژن‌های ایمونوگلوبولینی انسانی مهندسی شده‌اند، موفقیت‌آمیز بوده و ممکن است روزی وارد قلمرو بالینی گردد.

رویکرد دیگر برای محافظت در برابر HIV استفاده از ایمنی پاسیو با استفاده از مخلوطی از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌باشد که به همان روشی که قبلاً توضیح داده شد به دست می‌آید و به صورت نو ترکیب برای استفاده بالینی تولید می‌شود. مطالعات اولیه بالینی امیدبخش بوده است.

در مرحله مزمن عفونت می‌شود.

- تخلیه سلول‌های  $CD4^+$  T در افراد آلوده به HIV ناشی از اثرات سایتوپاتیک مستقیم ویروس می‌باشد.
- در افراد آلوده به HIV، مخازن متعددی از ویروس وجود دارند که شامل سلول‌های  $CD4^+$  T فعال شده با عمر کوتاه، ماکروفاژهای با عمر طولانی‌تر، سلول‌های Th فلیکولار و سلول‌های T خاطره‌ای با عمر بسیار طولانی که به طور نهفته‌ای خصوصاً در سایت‌های مخاطی آلوده شده‌اند، می‌باشند.
- تخلیه سلول‌های  $CD4^+$  T توسط HIV سبب می‌شود تا استعداد ابتلاء به عفونت با تعدادی از میکروارگانیسم‌های فرصت‌طلب به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یابد. علاوه بر این، در بیماران آلوده به HIV افزایش وقوع تومورها به ویژه سارکوم کاپوزی و لنفوم‌های سلول B وابسته به EBV و آنسفالوپاتی دیده می‌شود. بروز این عوارض با درمان ضد رتروویروسی به طور قابل توجهی کاهش یافته است.
- سرعت بروز موتاسیون در HIV بسیار بالا است به طوری که به ویروس امکان می‌دهد تا از گزند پاسخ‌های ایمنی میزبان بگریزد و به درمان‌های دارویی مقاوم گردد. تنوع ژنتیکی مشکلاتی را نیز برای طراحی یک واکسن مؤثر در برابر HIV به وجود می‌آورد. عفونت HIV را می‌توان توسط مجموعه‌ای از مهارکننده‌های آنزیم‌های ویروسی درمان کرد.

### SELECTED READINGS

\*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

#### Congenital (Primary) Immunodeficiencies

Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, et al. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016;53:575-590.

\*Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9:722-728. (This was the first report of a primary human immunodeficiency)

Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: unique insights into immunological redundancy. *Semin Immunol*. 2018;36:1-12.

سلول T اثر می‌گذارد، ایجاد می‌شود.

- نقایص ایمنی آنتی‌بادی شامل بیماری‌های ناشی از بلوغ یا فعال شدن ناقص سلول B و نقایص در همکاری سلول T - سلول B (سندرم افزایش IgM وابسته به X) است.
- نقایص ایمنی سلول T شامل بیماری‌هایی که در آنها بروز مولکول‌های MHC معیوب است، بیماری‌های انتقال سیگنال سلول T و بیماری‌های نادر درگیرکننده عملکرد سلول‌های CTL و NK می‌باشند.
- درمان نقایص ایمنی مادرزادی از طریق تزریق آنتی‌بادی‌ها، پیوند مغز استخوان یا سلول‌های بنیادی و یا جایگزینی آنزیم صورت می‌پذیرد. ژن درمانی ممکن است درمان‌های بهتری در آینده ایجاد کند.
- نقایص ایمنی اکتسابی به علت عفونتها، سوء تغذیه، سرطانهای منتشر و درمانهای سرکوبگر ایمنی در رد پیوند یا بیماری‌های خودایمن ایجاد می‌شوند.
- ایدز یک نقص ایمنی شدید است که به علت عفونت با HIV به وجود می‌آید. این رتروویروس، لنفوسیت‌های  $CD4^+$  T، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی را آلوده می‌کند و سبب اختلال شدید در عملکرد سیستم ایمنی می‌گردد. قسمت اعظم نقص ایمنی در ایدز به حذف سلول‌های  $CD4^+$  T نسبت داده می‌شود.
- HIV با اتصال به مولکول  $CD4$  و کمک‌پذیرنده‌ای از خانواده پذیرنده‌های کموکائینی، وارد سلول‌ها می‌شود. ژنوم ویروسی در درون سلول، به صورت DNA نسخه‌برداری معکوس می‌گردد و سپس وارد ژنوم سلولی می‌شود و با آن آمیخته می‌شود. نسخه‌برداری ژنی ویروس و تولید ویروس به وسیله سیگنال‌هایی که در حالت طبیعی سلول میزبان را فعال می‌کنند، تحریک می‌گردند. تولید ویروس با مرگ سلول‌های آلوده همراه است.
- مرحله حاد عفونت با مرگ سلول‌های  $CD4^+$  T فعال و خاطره‌ای در بافت‌های مخاطی و انتشار ویروس به گره‌های لنفی مشخص می‌شود. در مرحله نهفته بعدی، میزان پایین همانندسازی ویروس در بافت‌های لنفاوی و از دست‌رفتن پیشرونده و با سرعت پایین سلول‌های T، به وجود می‌آید. فعال شدن مداوم سلول‌های T سبب پیشرفت مرگ و از دست‌رفتن سریع آنها و نقایص ایمنی



- Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front Pediatr*. 2019;7:295.
- Delmonte OM, Castagnoli R, Calzoni E, Notarangelo LD. Inborn errors of immunity with immune dysregulation: from bench to bedside. *Front Pediatr*. 2019;7:353.
- Fischer A, Rausell A. What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses? *Semin Immunol*. 2018;36:13–16.
- High KA, Roncarolo MG. Gene therapy. *N Engl J Med*. 2019;381:455–464.
- Jouanguy E, Beziat V, Mogensén TH, et al. Human inborn errors of immunity to herpes viruses. *Curr Opin Immunol*. 2020;62:106–122.
- Marciano BE, Holland SM. Primary immunodeficiency diseases: current and emerging therapeutics. *Front Immunol*. 2017;8:937.
- Meyts I, Bosch B, Bolze A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:957–969.
- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35:696–726.
- Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;14:7–18.

## HIV and AIDS

- Altfield M, Gale Jr M. Innate immunity against HIV-1 infection. *Nat Immunol*. 2015;16:554–562.
- Bekker LG, Tatoud R, Dabis F, et al. The complex challenges of HIV vaccine development require renewed and expanded global commitment. *Lancet*. 2020;395:384–388.
- Boritz EA, Douek DC. Perspectives on human immunodeficiency virus (HIV) cure: HIV persistence in tissue. *J Infect Dis*. 2017;215:S128–S133.
- Caskey M, Klein F, Nussenzweig MC. Broadly neutralizing anti-HIV-1 monoclonal antibodies in the clinic. *Nat Med*. 2019;25:547–553.
- Cohn LB, Chomont N, Deeks SG. The biology of the HIV-1 latent reservoir and implications for cure strategies. *Cell Host Microbe*. 2020;27:519–530.
- Goulder PJ, Lewin SR, Leitman EM. Paediatric HIV infection: the potential for cure. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:259–271.
- Haynes BF, Burton DR, Mascola JR. Multiple roles for HIV broadly neutralizing antibodies. *Sci Transl Med*. 2019;11:eaa22686.
- McBrien JB, Kumar NA, Silvestri G. Mechanisms of CD8(+) T cell-mediated suppression of HIV/SIV replication. *Eur J Immunol*. 2018;48:898–914.
- McMichael AJ, Picker LJ. Unusual antigen presentation offers new insight into HIV vaccine design. *Curr Opin Immunol*. 2017;46:75–81.
- Ndung'u T, McCune JM, Deeks SG. Why and where an HIV cure is needed and how it might be achieved. *Nature*. 2019;576:397–405.
- Sengupta S, Siliciano RF. Targeting the latent reservoir for HIV-1. *Immunity*. 2018;48:872–895.
- Stephenson KE, D'Couto HT, Barouch DH. New concepts in HIV-1 vaccine development. *Curr Opin Immunol*. 2016;41:39–46.

## واژه‌نامه

آنزیم بیان شده در سلول‌های B که تبدیل cytidine به اوراسیل در DNA (که یک مرحله ضروری برای هیپرموتاسیون سوماتیک و بلوغ میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها و کلاس سوئیچینگ Ig است) را کاتالیز می‌کند.

Activation protein 1 (AP-1). خانواده‌ای از فاکتورهای نسخه‌برداری اتصال‌یابنده به DNA و متشکل از دایمرهایی از دو پروتئین هستند که توسط یک موتیف ساختاری مشترک به نام leucine zipper به همدیگر متصل می‌شوند. شناخته شده‌ترین فاکتور AP-1 از پروتئین‌های Fos و Jun تشکیل یافته است. AP-1 در تنظیم نسخه‌برداری از بسیاری از ژن‌های مهم در سیستم ایمنی نظیر ژن‌های سایتوکاین‌ها دخالت دارد.

Active immunity. نوعی ایمنی آدپتیو که با قرار گرفتن در معرض یک آنتی‌ژن بیگانه و فعال شدن لنفوسیت‌ها آغاز می‌شود و در آن شخص ایمنیزه شده نقش فعالی در پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن ایفاء می‌کند. این نوع ایمنی در نقطه مقابل ایمنی پاسیو قرار دارد که در آن شخص آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌ها را از فرد دیگری دریافت می‌کند که قبلاً به طور فعالی ایمنیزه شده است.

Acute-phase proteins. پروتئین‌هایی که اکثراً در کبد در پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی نظیر IL-6 و IL-1 ساخته می‌شوند و غلظت پلاسمایی آنها مدت کوتاهی پس از عفونت به عنوان بخشی از سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (systemic inflammatory response syndrome) افزایش می‌یابد. به عنوان مثال می‌توان از پروتئین واکنشگر C-، پروتئین‌های کمپلمان، فیبرینوژن و پروتئین آمیلوئید A سرمی نام برد. عوامل واکنش‌دهنده فاز حاد نقش مهمی در پاسخ ایمنی ذاتی نسبت به میکروب‌ها ایفاء می‌کنند. آنها را واکنش‌دهنده‌های فاز حاد نیز می‌نامند.

Acute-phase response. بالا رفتن غلظت‌های پلاسمائی

$\alpha\beta$  T cell receptor ( $\alpha\beta$  TCR) فراوانترین نوع TCR که بر سطح هر دو دسته سلول‌های  $CD4^+$  T و  $CD8^+$  بروز می‌کند.  $\alpha\beta$ TCR پپتید آنتی‌ژنی اتصال یافته به یک مولکول MHC را شناسایی می‌کند. هر دو زنجیره  $\alpha$  و  $\beta$  دارای نواحی بسیار متغیر (V) و ثابت (C) هستند که نواحی V در کنار همدیگر ناحیه اتصال به آنتی‌ژن را به وجود می‌آورند. نواحی V و C ساختاری مشابه با نواحی V و C مولکول‌های Ig دارند.

ABO blood group antigens. آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی متصل به پروتئین‌های سطحی سلول یا لیپیدهایی که بر سطح انواع مختلف سلول‌ها از جمله گلبول‌های قرمز خون وجود دارند. این آنتی‌ژن‌ها در بین افراد، فرق می‌کنند که بستگی به توارث آلل‌های کدکننده آنزیم‌های مورد نیاز جهت ساخت آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی دارد. آنتی‌ژن‌های ABO به عنوان آلوآنتی‌ژن‌هایی عمل می‌کنند که مسئول واکنش‌های انتقال خون و رد فوق حاد آلوگرافت‌ها هستند.

Acquired immunodeficiency. نوعی نقص در سیستم ایمنی که پس از تولد و معمولاً به دلیل عفونت (نظیر ایدز) حاصل می‌شود و ارتباطی به نقص ژنتیکی ندارد. معادل نقص ایمنی ثانویه است.

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). بیماری که بر اثر آلودگی با ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) به وجود می‌آید و با حذف سلول‌های  $CD4^+$  T و در نتیجه نقص شدید در ایمنی سلولی مشخص می‌شود. از نظر بالینی، ایدز شامل عفونت‌های فرصت‌طلب، تومورهای بدخیم، تحلیل بدنی و آنسفالوپاتی می‌باشد.

Activation-induced cell death (AICD). آپوپتوز لنفوسیت‌های فعال شده که عموماً برای سلول‌های T مورد استفاده قرار می‌گیرد.

Activation induced (cytidine) deaminase (AID).



تعداد زیادی از پروتئین‌ها به نام عوامل واکنش‌دهنده فاز حاد که به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی اولیه در برابر عفونت‌ها اتفاق می‌افتد.

**Acute rejection** نوعی رد پیوند است که در آن آسیب عروقی و پارانشیمی توسط سلول‌های T، ماکروفاژها و آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شود و معمولاً در روزها یا هفته‌ها پس از پیوند ایجاد می‌شود، اما ممکن است دیرتر زمانی که سرکوب ایمنی دارویی نا کافی باشد، نیز رخ دهد.

**Adaptive immunity** نوعی ایمنی که توسط لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شود و بر اثر برخورد با عوامل عفونی تحریک می‌گردد. برخلاف ایمنی ذاتی، ایمنی آدپتیو با داشتن ویژگی فوق‌العاده زیاد برای ماکرومولکول‌های مختلف و همین‌طور خاطره مشخص می‌شود. خاطره توانایی پاسخ‌دهی قویتر در برابر برخوردهای مکرر با یک نوع میکروب می‌باشد. ایمنی آدپتیو، ایمنی اختصاصی یا آدپتیو نیز نامیده می‌شود.

**Adaptor protein** پروتئین‌هایی که در مسیرهای انتقال سیگنال داخل سلولی به عنوان مولکول‌های برقرارکننده پل یا به عنوان اسکلتی برای فراخوانی سایر مولکول‌های انتقال‌دهنده سیگنال عمل می‌کنند. در جریان سیگنالینگ پذیرنده آنتی‌ژنی یا پذیرنده سایتوکاین، مولکول‌های آدپتور ممکن است در واحدهای تایروزین خود فسفریله شوند تا بتوانند به بقیه پروتئین‌های دارای دومن‌های Src homology-2 (SH2) متصل گردند. مولکول‌های آدپتوری که در جریان فعال شدن سلول‌های T درگیر می‌شوند شامل LAT، SLP-76 و Grb-2 می‌باشند.

**Addressin** مولکول‌های چسبان موجود بر روی سلول‌های اندوتلیال در جایگاه‌های آناتومیک مختلف که باعث لانه‌گزینی مستقیم لنفوسیت‌ها در بافت‌های خاص می‌شوند. **MadCAM-1** (mucosal addressin cell adhesion molecule-1) ادرسینی است که بر دیواره روده در پلاک‌های پی‌یر بروز می‌کند و به اینتگرین  $\alpha_4\beta_7$  موجود بر سطح سلول‌های T لانه‌گزینی کننده در روده متصل می‌شود.

**Adhesion molecule** یک مولکول سطح سلولی که باعث تقویت واکنش‌های چسبندگی با سایر سلول‌ها یا

ماتریکس زمینه‌ای خارج سلولی می‌شود. لکوسیت‌ها انواع مختلفی از مولکول‌های چسبان نظیر سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و اعضای ابرخانواده Ig را بروز می‌دهند و این مولکول‌ها نقش اساسی در مهاجرت سلولی و فعال شدن سلول‌ها در جریان پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آدپتیو ایفاء می‌کنند.

**Adjuvant** ماده‌ای متفاوت از آنتی‌ژن که با افزایش دادن تجمع و فعال شدن سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) در ناحیه برخورد با آن آنتی‌ژن، باعث تقویت فعال شدن سلول‌های T می‌شود. ادجوان‌ها بروز مولکول‌های کمک‌محرك فعال‌کننده سلول‌های T و سایتوکاین‌ها را از APC‌ها افزایش می‌دهند و احتمالاً باعث طولانی شدن مدت بروز کمپلکس‌های پپتید - MHC بر سطح APC‌ها می‌گردند.

**Adoptive transfer** روند انتقال سلول‌ها از یک فرد به فرد دیگر و یا برگرداندن آنها به همان فرد پس از گسترش و فعال سازی در محیط *in vitro* می‌باشد. در کارهای تحقیقاتی از روش انتقال انتخابی برای تعیین نقش یک جمعیت سلولی خاص (نظیر سلول‌های T) در پاسخ ایمنی استفاده می‌شود. از نظر بالینی، انتقال انتخابی لنفوسیت‌های T واکنش‌گر با تومور و سلول‌های دندریتیک ارائه کننده آنتی‌ژن توموری در درمان سرطان به کار می‌رود، و انتقال سلول‌های T تنظیمی برای بیماری‌های خودایمنی و رد پیوند در حال گسترش است. **Affinity** نیروی پیوستگی بین ناحیه اتصال منفرد یک مولکول (مانند یک آنتی‌بادی) و لیگاند آن (مانند یک آنتی‌ژن) را گویند. میل پیوندی مولکول X برای لیگاند Y را با ثابت تفکیک (Kd) نشان می‌دهند که غلظت Y مورد نیاز برای اشغال جایگاه‌های اتصال نیمی از مولکول‌های X موجود در محلول می‌باشد. Kd کوچکتر نشان‌دهنده واکنش قویتر یا با میل پیوندی بالاتر است و غلظت پایین تری از لیگاند برای اشغال جایگاه‌ها مورد نیاز می‌باشد.

**Affinity maturation** فرآیندی که سبب می‌شود تا با پیشرفت پاسخ آنتی‌بادی وابسته به سلول T، میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای یک آنتی‌ژن پروتئینی خاص افزایش یابد. بلوغ میل پیوندی در مراکز زایگر بافت‌های

**Alloantibody**. آنتی‌بادی اختصاصی یک آلوآنتی‌ژن (یعنی آنتی‌ژنی که در برخی از افراد یک گونه ولی نه در همه آنها وجود دارد) را گویند.

**Alloantigen**. یک آنتی‌ژن سلولی یا بافتی که در تعدادی از افراد یک گونه و نه در همه آنها وجود دارد و آنتی‌ژنی است که در یک آلوگرافت به عنوان بیگانه شناخته می‌شود. آلوآنتی‌ژن‌ها معمولاً فرآورده‌های ژن‌های پلی‌مورفیک هستند.

**Alloantiserum**. سرم حاوی آلوآنتی‌بادی‌ها که بر اثر برخورد قبلی با یک یا چند آلوآنتی‌ژن تولید می‌شوند.

**Allogeneic graft**. بافت یا عضو پیوندی از یک دهنده که متعلق به همان گونه فرد گیرنده است ولی از نظر ژنتیکی با وی یکسان نمی‌باشد (آلوگرافت نیز نامیده می‌شود).

**Alloreactive**. واکنش‌دهنده با آلوآنتی‌ژن‌ها؛ توصیف‌کننده سلول‌های T یا آنتی‌بادی‌های حاصل از یک فرد است که آنتی‌ژن‌های موجود بر روی سلول‌ها یا بافت‌های فرد دیگری را که از نظر ژنتیکی غیر همسان می‌باشد، شناسایی می‌کنند.

**Allotype**. ویژگی گروهی از مولکول‌های آنتی‌بادی که با داشتن یک شاخص آنتی‌ژنی مشترک خاص مشخص می‌شود که بر روی آنتی‌بادی‌های برخی افراد ولی نه همه آنها وجود دارد. این شاخص‌ها آلتوپ نامیده می‌شوند. آنتی‌بادی‌هایی که یک آلتوپ خاص را دارند، متعلق به آلتوتایپ یکسانی هستند. هم چنین آلتوتایپ را غالباً معادل با آلتوپ به کار می‌برند.

**Alternative macrophage activation**. فعال شدن ماکروفاژها به وسیله IL-4 و IL-13 منجر به ایجاد فنوتیپ ضد التهابی و بازسازی کننده بافتی می‌شود، در مقایسه با فعال شدن کلاسیک ماکروفاژها به وسیله اینترفرون گاما و لیگندهای TLR.

**Alternative pathway of complement activation**. مسیر مستقل از آنتی‌بادی در فعال شدن سیستم کمپلمان که با اتصال پروتئین C3b به سطوح سلولی میکروب‌ها آغاز می‌شود. مسیر آلترناتیو جزئی از سیستم ایمنی ذاتی است و پاسخ‌های التهابی در برابر عفونت و نیز لیز مستقیم میکروب‌ها را میانجیگری می‌کند. مسیر آلترناتیو به خوبی مسیر کلاسیک و لکتین با شکل‌گیری

لنفوئید رخ می‌دهد و ناشی از بروز موتاسیون سوماتیک در ژن‌های Ig است که به دنبال آن سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی‌هایی با بیشترین میل پیوندی به طور انتخابی زنده می‌مانند.

**Allele**. یکی از اشکال مختلف همان ژن که در لوکوس کروموزومی خاصی قرار دارد. فردی که در یک لوکوس هتروزیگوت است، دو آلل مختلف دارد که هر یک بر روی یکی از دو جفت کروموزوم قرار دارند، یکی از این کروموزوم‌ها از مادر و دیگری از پدر به ارث می‌رسد. اگر ژن خاصی در جمعیت آلل‌های مختلفی داشته باشد، به ژن یا لوکوس، پلی‌مورفیک گفته می‌شود. ژن‌های MHC، آلل‌های متعددی دارند (به این معنی که شدیداً پلی‌مورفیک هستند).

**Allelic exclusion**. بروز انحصاری تنها یکی از آلل‌های کدکننده زنجیره‌های سنگین و سبک Ig و زنجیره‌های  $\beta$  TCR که از والدین به ارث رسیده‌اند. حذف آلی زمانی اتفاق می‌افتد که فرآورده پروتئینی یکی از لوکوس‌های بازآرایی شده پذیرنده آنتی‌ژنی بر روی یک کروموزوم کارا می‌باشد، بازآرایی لوکوس مجاور بر روی کروموزوم دیگر را مهار نماید. این خاصیت سبب می‌شود تا تمام پذیرنده‌های آنتی‌ژنی موجود بر روی یک کلون لنفوسیتی، ویژگی‌های آنتی‌ژنی یکسانی داشته باشند. چون حذف آلی در لوکوس زنجیره  $\alpha$  TCR اتفاق نمی‌افتد، در نتیجه تعدادی از سلول‌های T دو نوع TCR مختلف را بروز می‌دهند.

**Allergen**. آنتی‌ژنی که واکنش ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژی) ایجاد می‌کند. آلرژن‌ها، پروتئین‌ها یا مواد شیمیائی اتصال یافته به پروتئین‌ها هستند که در افراد اتوپیک، پاسخ‌های آنتی‌بادی IgE را القاء می‌کنند.

**Allergy**. اختلالی که به وسیله واکنش ازدیاد حساسیت زودرس ایجاد شده و براساس نوع آنتی‌ژن (آلرژن) ایجادکننده بیماری، نامگذاری می‌شود؛ نظیر آلرژی غذایی، آلرژی نسبت به نیش زنبور عسل و آلرژی به پنی‌سیلین. تمام این حالات مربوط به تولید IgE ناشی از القای سلول‌های T یاریگر تولیدکننده IL-4 و متعاقب آن فعال شدن ماست‌سل‌های وابسته به IgE و آلرژن می‌باشد.

کمپلکس حمله به غشاء پایان می‌یابد.

**Anaphylatoxins**، قطعات C3a و C4a، C5a و کمپلمان که در جریان فعال شدن کمپلمان تولید می‌شوند. آنافیلاتوکسین‌ها به پذیرنده‌های اختصاصی بر سطح سلول‌ها اتصال می‌یابند و با تحریک کموتاکسی نوتروفیل‌ها و فعال نمودن ماست سل‌ها باعث تشدید التهاب حاد می‌شوند.

**Anaphylaxis**، یک فرم شدید ازدیاد حساسیت زودرس که در آن فعال شدن سیستمیک ماست سل‌ها یا بازوفیل‌ها اتفاق می‌افتد و میانجی‌های آزاد شده آنها باعث انقباض برونش‌ها، ادم بافتی و کلاپس قلبی - عروقی می‌شوند. **Anchor residues**، واحدهای اسید آمینه یک پپتید که زنجیره‌های جانبی آنها در حفرات شکاف اتصال پپتید یک مولکول MHC فرو می‌روند. زنجیره‌های جانبی به اسید آمینه‌های مکمل در مولکول MHC متصل می‌شوند و باعث قلاب شدن پپتید در شکاف مولکول MHC می‌گردند.

**Anergy**، حالتی از بی‌پاسخی نسبت به تحریک آنتی‌ژنی. آنرژی در لنفوسیت‌ها (آنرژی کلونال نیز نامیده می‌شود) ناتوانی کلون‌های سلول‌های T یا B در واکنش‌دهی با آنتی‌ژن‌ها است و احتمالاً مکانیسمی برای حفظ تحمل ایمونولوژیک نسبت به خود محسوب می‌شود. از نظر بالینی، آنرژی نشان‌دهنده فقدان واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس پوستی در برابر آنتی‌ژن‌های شایع است که وابسته به سلول‌های T می‌باشد.

**Angiogenesis**، تشکیل رگ‌های خونی جدید که توسط تعدادی از فاکتورهای پروتئینی آزاد شده از سلول‌های سیستم‌های ایمنی ذاتی و آدپتو تنظیم می‌شود و اغلب با التهاب مزمن همراه می‌باشد.

**Antibody**، نوعی مولکول گلیکوپروتئینی که ایمونوگلوبولین (Ig) نیز نامیده می‌شود و توسط لنفوسیت‌های B تولید می‌گردد، و اغلب با ویژگی و میل پیوندی بالایی به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شود. واحد ساختمانی اساسی یک آنتی‌بادی عبارت از دو زنجیره سنگین یکسان و دو زنجیره سبک یکسان می‌باشد. نواحی متغیر انتهای آمینی زنجیره‌های سنگین و سبک، نواحی اتصال به آنتی‌ژن را تشکیل می‌دهند، در حالی که نواحی ثابت

انتهای کربوکسی زنجیره‌های سنگین از نظر عملکردی با سایر مولکول‌های سیستم ایمنی وارد واکنش می‌شوند. هر فرد میلیون‌ها آنتی‌بادی مختلف دارد که هر یک دارای ناحیه اتصال به آنتی‌ژن خاصی می‌باشند. آنتی‌بادی‌های ترشحی اعمال اجرایی متنوعی انجام می‌دهند نظیر خنثی‌سازی آنتی‌ژن‌ها، فعال‌سازی کمپلمان و تشدید تخریب میکروب‌ها توسط لکوسیت‌ها.

**Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)**، فرآیندی که در آن سلول‌های NK، سلول‌های پوشیده شده از IgG را مورد هدف قرار داده و آنها را لیز می‌کنند. در غشای سلول‌های NK، پذیرنده اختصاصی برای ناحیه ثابت IgG به نام **FcγRIII (CD16)** وجود دارد که باعث اتصال به IgG می‌شود.

**Antibody feedback**، فروتنظیمی تولید آنتی‌بادی توسط آنتی‌بادی‌های IgG ترشحی، این پدیده زمانی اتفاق می‌افتد که کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی به طور هم زمان Ig غشایی و یک نوع از پذیرنده‌های **Fcγ (FcγRIIb)** سلول‌های B را اشغال نمایند. در این شرایط، انتهاهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های **Fcγ (FcγRIIb)** سیگنال‌های مهارتی به درون سلول‌های B ارسال می‌کنند.

**Antibody repertoire**، مجموعه ویژگی‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها که در یک فرد بروز می‌کنند.

**Antibody-secreting cell**، یک لنفوسیت B که تمایز حاصل نموده و شکل ترشحی Ig را تولید می‌کند. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی در پاسخ به آنتی‌ژن از سلول‌های B بکر تولید می‌شوند و در طحال و گره‌های لنفی و نیز در مغز استخوان ساکن می‌گردند. اغلب به عنوان پلاسماسل شناخته می‌شوند.

**Antigen**، مولکولی که به آنتی‌بادی یا TCR اتصال می‌یابد. آنتی‌ژن‌هایی که به آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند، شامل تمام انواع مولکول‌ها هستند. اغلب TCRها تنها به قطعات پپتیدی پروتئین‌ها همراه با مولکول‌های MHC متصل می‌شوند؛ هر دو لیگاند پپتیدی و پروتئین طبیعی که از آن مشتق شده است، آنتی‌ژن‌های سلول T نامیده می‌شوند.

**Antigen presentation**، قرار گرفتن پپتیدهای اتصال یافته



قطعه قطعه شدن آن و حباب‌دار شدن غشای پلاسمایی مشخص می‌شود و در نهایت فاگوسیت شدن سلول بدون هیچ‌گونه پاسخ التهابی رخ می‌دهد. این نوع مرگ سلولی در تکامل لنفوسیت‌ها، بازگشت به هموستاز بعد از یک پاسخ ایمنی بر علیه عفونت، حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی و کشتن سلول‌های آلوده به وسیله لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک و سلول‌های کشنده طبیعی نقش مهمی دارد.

**Arthus reaction.** شکل موضعی واسکولیت تجربی با واسطه کمپلکس ایمنی که با تزریق زیر جلدی آنتی‌ژن به حیوانی که از قبل ایمونیزه شده است یا حیوانی که آنتی‌بادی اختصاصی آن آنتی‌ژن را به صورت داخل وریدی دریافت کرده است، ایجاد می‌شود. آنتی‌بادی‌های در گردش به آنتی‌ژن تزریق شده اتصال می‌یابند و کمپلکس‌های ایمنی تشکیل می‌دهند که در دیواره شریان‌های کوچک در محل تزریق رسوب می‌کنند و واسکولیت جلدی موضعی همراه با نکروز ایجاد می‌نمایند.

**Atopy.** استعداد یک فرد برای تولید آنتی‌بادی‌های IgE در پاسخ به آنتی‌ژن‌های محیطی مختلف و ایجاد پاسخ‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژی) قوی. افرادی که نسبت به آنتی‌ژن‌های محیطی نظیر گرده‌ها یا گرد و غبار منازل آلرژی دارند، آتوپیک نامیده می‌شوند.

**Autoantibody.** آنتی‌بادی تولیدشده در یک فرد که برای آنتی‌ژن خودی ویژگی دارد. اتوآنتی‌بادی‌ها می‌توانند به سلول‌ها و بافت‌ها آسیب رسانند و به مقادیر فراوان در بیماری‌های خودایمن سیستمیک نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک تولید می‌شوند.

**Autocrine factor.** مولکولی که بر روی همان سلول تولیدکننده فاکتور، اثر می‌کند. برای نمونه، IL-2 فاکتور رشد اتوکراین سلول T است که فعالیت تکثیری سلول‌های T تولیدکننده آن را تحریک می‌نماید.

**Autoimmune disease.** بیماری که بر اثر شکست تحمل به خود به وجود می‌آید، به طوری که سیستم ایمنی آداپتیو به آنتی‌ژن‌های خودی پاسخ می‌دهد و سبب آسیب سلولی و بافتی می‌شود. بیماری‌های خودایمن می‌توانند به علت حمله سیستم ایمنی به یک عضو یا بافت (نظیر

به مولکول‌های MHC بر سطح یک APC که امکان شناسایی اختصاصی توسط TCRها و فعال شدن سلول‌های T را می‌دهد.

**Antigen-presenting cell (APC).** سلولی که قطعات پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را همراه با مولکول‌های MHC بر سطح خود عرضه می‌کند و سبب فعال شدن سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود. علاوه بر کمپلکس‌های پپتید-MHC، APCها باید مولکول‌های کمک‌محرک را نیز عرضه کنند تا بتوانند لنفوسیت‌های T را به طور مناسبی فعال نمایند.

**Antigen processing.** تبدیل آنتی‌ژن‌های پروتئینی حاصل از فضای برون سلولی یا سیتوزول به پپتیدها در داخل سلول و قرارگیری آنها بر سطح مولکول‌های MHC جهت عرضه به لنفوسیت‌های T را گویند.

**Antigenic variation.** فرآیندی که در آن آنتی‌ژن‌های بارز شده توسط میکروب‌ها ممکن است به وسیله مکانیسم‌های ژنتیکی مختلف تغییر یابند و در نتیجه به میکروب‌ها اجازه گریز از پاسخ‌های ایمنی داده می‌شود. یک مثال از تغییر آنتی‌ژنی، تغییر در پروتئین‌های سطحی ویروس آنفلوانزا یعنی هماگلوئینین و نورآمینیداز است، که ضرورت استفاده از واکسن‌های جدید را هر ساله ایجاد می‌کند.

**Antiretroviral therapy (ART).** شیمی‌درمانی ترکیبی برای درمان عفونت HIV که معمولاً از مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز معکوس دو نوکلئوزیدی و یا یک مهارکننده پروتئاز ویروسی یا یک مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس بدون نوکلئوزید تشکیل شده است. ART می‌تواند تیترا پلاسمایی ویروس را به مدت بیش از یک سال به زیر مقادیر قابل شناسایی کاهش داده و پیشرفت بیماری HIV را کند نماید. همچنین آن را درمان (highly active antiretroviral HAART therapy) می‌نامند.

**Antiserum.** سرم حاصل از فردی که قبلاً بر علیه یک آنتی‌ژن ایمونیزه شده است و حاوی آنتی‌بادی‌های اختصاصی آن آنتی‌ژن می‌باشد.

**Apoptosis.** فرآیند مرگ سلولی که با فعال‌سازی کاسپازهای درون سلولی، شکستن DNA، متراکم شدن هسته و

مالتیپل اسکلروز، تیروئیدیت، یا دیابت نوع یک) و یا حمله بر علیه چندین آنتی ژن که به طور سیستماتیک توزیع شده‌اند (مثل لوپوس اریتماتوز سیستمیک) ایجاد شوند.

**Autoimmune regulator (AIRE)**. یک پروتئین که بروز آنتی ژن‌های بافت پروتئینی محیطی را در سلول‌های اپی تلیال مدولاری تیموس تحریک می‌کند. موتاسیون‌ها در ژن *AIRE* در انسان‌ها و موش‌ها منجر به بیماری خودایمن اختصاصی بافت می‌شود که به دلیل بیان ناقص آنتی ژن‌های بافتی در تیموس و نقص در حذف سلول‌های T یا تولید سلول‌های T تنظیمی اختصاصی این آنتی ژن‌ها است.

**Autoimmunity**. حالت پاسخدهی سیستم ایمنی آداپتیو در برابر آنتی ژن‌های خودی که زمانی اتفاق می‌افتد که مکانیسم‌های تحمل به خود با شکست مواجه شوند. **Autologous graft**. نوعی پیوند بافت یا عضو که در آن دهنده و گیرنده یکسان هستند. در پزشکی بالینی، پیوندهای مغز استخوان و پوست اتولوگ به طور متداول انجام می‌شوند.

**Autophagy**. فرآیند نرمالی که توسط آن سلول اجزای خودی را توسط کاتابولیسم لیزوزومی تخریب می‌نماید. اتوفازی نقش مهمی را در دفاع ایمنی ذاتی بر علیه عفونت‌ها بازی می‌کند و پلی مرفیسم ژن‌های تنظیم کننده اتوفازی با بیماری‌های خودایمن در ارتباط هستند. **Avidity**. نیروی کلی واکنش بین دو مولکول نظیر یک آنتی بادی و آنتی ژن. اویدیتی به میل پیوندی و ظرفیت واکنش‌های متقابل بستگی دارد. بنابراین، اویدیتی آنتی بادی IgM پنتامر با ۱۰ جایگاه اتصال به آنتی ژن برای یک آنتی ژن چندظرفیتی به مراتب بیشتر از اویدیتی مولکول IgG دایمر برای همان آنتی ژن است. اویدیتی را می‌توان برای توصیف شدت واکنش‌های متقابل سلول - سلول به کار برد که از طریق واکنش‌های اتصال متعدد بین مولکول‌های سطحی سلول‌ها میانجیگری می‌شوند.

**B lymphocyte**. تنها سلول تولیدکننده مولکول‌های آنتی بادی و در نتیجه جزء سلولی اساسی پاسخ‌های ایمنی هومورال. لنفوسیت‌های B یا سلول‌های B در مغز

استخوان به وجود می‌آیند و سلول‌های B بالغ به طور عمده در فولیکول‌های لنفاوی بافت‌های لنفاوی ثانویه، در مغز استخوان و به تعداد کم در گردش خون یافت می‌شوند.

**B-1 lymphocytes**. یک زیررده لنفوسیت‌های B که در حین رشد موجودات، قبل از سلول‌های B قراردادی تکامل می‌یابند و یک گنجینه محدود از ژن‌های V را با تنوع الحاقی کم بارز می‌کنند و آنتی بادی‌های IgM را ترشح می‌کنند که به آنتی ژن‌های غیروابسته به سلول T متصل می‌شوند. بسیاری از سلول‌های B1 مولکول CD5 (Ly-1) را بارز می‌کنند.

**Bare lymphocyte syndrome**. نوعی بیماری نقص ایمنی که با فقدان مولکول‌های MHC کلاس II مشخص می‌شود و منجر به اختلالاتی در عرضه آنتی ژن و ایمنی سلولی می‌گردد. این بیماری بر اثر موتاسیون در ژن‌های کدکننده فاکتورهای تنظیم‌کننده نسخه‌برداری ژنی MHC کلاس II به وجود می‌آید.

**Basophil**. نوعی گرانولوسیت مشتق از مغز استخوان در گردش خون که از نظر ساختمانی و عملکردی به ماست سل‌ها شباهت دارد و گرانول‌های آن دارای بسیاری از میانجی‌های التهابی شبیه به ماست سل‌ها می‌باشند و پذیرنده Fc دارای میل پیوندی بالا برای IgE را بروز می‌دهند. بازوفیل‌هایی که به بافت‌های حاوی آنتی ژن فراخوانده شده‌اند ممکن است در ایجاد واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس مشارکت کنند.

**Bcl-6**. یک سرکوبگر نسخه‌برداری که برای تکامل سلول‌های B مراکز زایگر و تکامل T<sub>FH</sub> مورد نیاز است. **Bcl-2 family proteins**. خانواده‌ای از پروتئین‌های نسبتاً هومولوگ سیتوپلاسمی و غشای میتوکندریال که آپوپتوز را به وسیله تحت تأثیر قراردادن نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری تنظیم می‌کنند. اعضای این خانواده می‌توانند پرو آپوپتوتیک؛ (نظیر Bax و Bad و Bak) یا آنتی آپوپتوتیک (نظیر Bcl-X<sub>L</sub> و Bcl-2) باشند.

**B Cell receptor (BCR)**. گیرنده آنتی ژن سطح سلول لنفوسیتی که یک مولکول ایمونوگلوبولین متصل به غشاء است.

**B Cell Receptor complex (BCR complex)**. یک

اتصال به نواحی Fc آنتی‌بادی‌های IgG یا IgM اتصال یافته به آنتی‌ژن باعث آغاز مسیر کلاسیک فعال شدن کمپلمان می‌شود.

**C1 inhibitor (C1 INH)**. پروتئین پلاسمایی مهارکننده مسیر کلاسیک فعال شدن کمپلمان. C1 INH مهارکننده سرین پروتئاز (سرپین) است که از سوپستراهای طبیعی اجزاء C1r و C1s مولکول C1 تقلید می‌کند. نقص ژنتیکی C1 INH باعث به وجود آمدن بیماری آنژیوادم ارثی می‌شود.

**C2**. یک پروتئین مسیر کلاسیک کمپلمان است که توسط C1 فعال شده به صورت پروتئولیتیک شکسته می‌شود تا C2a را ایجاد کند که بخشی از C3 کنورتاز مسیر کلاسیک می‌باشد.

**C3**. مهمترین و فراوانترین پروتئین سیستم کمپلمان؛ در هر دو آبشار مسیرهای کلاسیک و فرعی شرکت می‌کند. C3 در جریان فعال شدن کمپلمان به طور پروتئولیتیک می‌شکند و قطعه C3b را به وجود می‌آورد که به طور کووالان به سطوح سلولی یا میکروبی می‌چسبد و نیز یک قطعه C3a حاصل می‌شود که اثرات پیش التهابی متعددی دارد.

**C3 convertase**. کمپلکس آنزیمی چند پروتئینی که در مراحل اولیه فعال شدن کمپلمان از مسیر کلاسیک، لکتین، و آلترناتیو به وجود می‌آید. مبدل C3، C3 را می‌شکند و دو فرآورده پروتئولیتیک به نام‌های C3a و C3b را به وجود می‌آورد.

**C4**. پروتئین مسیر کلاسیک کمپلمان است که به صورت پروتئولیتیک توسط C1 شکسته و C4b را به وجود می‌آورد که بخشی از C3 کنورتاز مسیر کلاسیک می‌باشد.

**C5**. پروتئینی است که توسط C5 کنورتاز در تمام مسیرهای کمپلمان شکسته شده و قطعه C5b را به وجود می‌آورد که کمپلکس حمله به غشاء و لیز سلولی را آغاز می‌کنند و نیز C5a را به وجود می‌آورد که فعالیت‌های پیش‌التهابی متنوعی دارد.

**C5 convertase**. کمپلکس آنزیمی چند پروتئینی که بر اثر اتصال C3b به مبدل C3 به وجود می‌آید. مبدل C5، مولکول C5 را می‌شکند و باعث آغاز مراحل انتهایی

کمپلکس چند پروتئینی که بر سطح لنفوسیت‌های B بروز می‌کند، آنتی‌ژن را شناسایی کرده و سیگنال‌های فعال‌کننده را به داخل سلول انتقال می‌دهد. کمپلکس BCR شامل Ig غشایی که مسئول اتصال به آنتی‌ژن است و پروتئین‌های  $Ig\alpha$  و  $Ig\beta$  است که وقایع سیگنالی‌نگ را آغاز می‌کنند.

**BLIMP-1**. یک سرکوبگر نسخه‌برداری که برای تولید پلاسماسل‌ها مورد نیاز است.

**Bone marrow**. بافتی درون حفره مرکزی استخوان که محل تولید تمام سلول‌های موجود در گردش خون نظیر لنفوسیت‌های نابالغ در بزرگسالان می‌باشد و نیز جایگاه بلوغ سلول‌های B به شمار می‌رود.

**hematopoietic. Bone marrow transplantation** stem cell transplantation را مشاهده نمایید.

**Bronchial asthma**. بیماری التهابی که معمولاً بر اثر واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس مکرر در ریه‌ها به وجود می‌آید و منجر به انسداد متناوب و قابل برگشت راه‌های هوایی، التهاب برونشی مزمن با ائوزینوفیل‌ها، و هیپر تروفی و واکنش‌دهی بیش از حد سلول‌های عضلانی صاف برونش‌ها می‌گردد.

**Bruton Tyrosine Kinase (Btk)**. یک تیروزین کیناز از خانواده Tec که برای بلوغ سلول B ضروری است. موتاسیون در ژن کدکننده Btk باعث آگاماگلوبولینمی وابسته به X می‌شود، بیماری که با نقص بلوغ سلول‌های B فراتر از مرحله pre-B مشخص می‌شود.

**Burkitt lymphoma**. تومور بدخیم سلول‌های B که با ویژگی‌های هیستولوژیک تشخیص داده می‌شود ولی همواره جایجایی‌های کروموزومی متقابل شامل لوکوس‌های ژنی  $Ig$  و ژن  $MYC$  سلولی بر روی کروموزوم ۸ در آن به چشم می‌خورد. بسیاری از موارد لنفوم بورکیت در آفریقا با عفونت ویروس اپشتاین - بار همراه هستند. **C (constant region) gene segments**. توالی‌های DNA در لوکوس‌های ژنی  $Ig$  و TCR که نواحی ثابت زنجیره‌های سنگین و سبک  $Ig$  و زنجیره‌های  $\delta$  و  $\gamma$  و  $\alpha$  و  $\beta$  TCR را کد می‌کنند.

**C1**. یکی از پروتئین‌های سرمی سیستم کمپلمان که از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی متعددی تشکیل شده است و با



مختلف سلول‌های سیستم ایمنی بروز می‌کنند و با یک عدد CD یا «cluster of differentiation» نشان داده می‌شوند. لیستی از مولکول‌های CD در پیوست III آمده است.

**Cell-mediated immunity (CMI).** نوعی ایمنی آداپتیو که به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود و به عنوان مکانیسم دفاعی بر علیه انواع مختلف میکروب‌هایی که به وسیله فاگوسیت‌ها برداشته می‌شوند یا سلول‌های غیر فاگوسیتی را آلوده می‌کنند، عمل می‌نماید. پاسخ‌های ایمنی با واسطهٔ سلول عبارتند از: فعال شدن فاگوسیت‌ها که این عمل با واسطه سلول‌های  $CD4^+T$  انجام می‌گیرد و نیز کشتن سلول‌های آلوده توسط CTL‌های  $CD8^+$ .

**Central tolerance.** نوعی تحمل به خود که به دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی توسط لنفوسیت‌های خود واکنشگر نابالغ در اندام‌های لنفاوی زایا (مرکزی) و در نتیجه مرگ یا غیر فعال شدن لنفوسیت‌ها به وجود می‌آید. تحمل مرکزی از به وجود آمدن لنفوسیت‌هایی که دارای پذیرنده‌های با میل پیوندی بالا برای آن دسته از آنتی‌ژن‌های خودی که انتشار وسیعی داشته و در مغز استخوان یا تیموس یافت می‌شوند، جلوگیری می‌کند.

**Centroblasts.** سلول‌های B در حال تکثیر سریع در ناحیهٔ تاریک مراکز زایگر بافت‌های لنفوئیدی ثانویه، که باعث رشد هزاران سلول که اخلاف آنها هستند و دامیناز القاء شده به وسیله فعال شدن (AID) را بیان می‌کنند، و موتاسیون سوماتیک ژن‌های  $V$  بر روی آن انجام می‌گیرد. سنتروبلاست‌ها به سنتروسیست‌های ناحیهٔ روشن مراکز زایگر تبدیل می‌شوند.

**Centrocytes.** سلول‌های B در ناحیهٔ روشن مراکز زایگر اعضای لنفوئیدی ثانویه، که اخلاف سنتروبلاست‌های در حال تکثیر در نواحی تاریک هستند. سنتروسیست‌هایی که Ig با میل پیوندی بالا را بارز می‌کنند برای بقاء و ایزوتایپ سوئیچینگ به طور مثبت انتخاب می‌شوند و بعدها به پلاسماسل با عمر طولانی و سلول‌های B خاطره تمایز می‌یابند.

**Checkpoint blockade.** نوعی ایمونوتراپی سرطان است که از آنتی‌بادی‌های مسدودکننده اختصاصی برای

فعال شدن کمپلمان و در نتیجه تشکیل کمپلکس حمله به غشا و لیز سلول‌ها می‌گردد.

**Calcineurin.** یک سرین / تره‌اونین فسفاتاز سیتوپلاسمی که فاکتور نسخه‌برداری NFAT را دفسفریله کرده و بدین ترتیب NFAT اجازهٔ ورود به هسته را پیدا می‌کند. در جریان انتقال سیگنال TCR که در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن آغاز می‌شود، سیگنال‌های کلسیم به وجود می‌آیند که کالسی‌نورین را فعال می‌کنند. داروهای سرکوبگر ایمنی سایکلواسپورین و FK-506 با مهار فعالیت کالسی‌نورین عمل می‌نمایند.

**Carcinoembryonic antigen (CEA, CD66).** یک پروتئین غشائی شدیداً گلیکوزیله است که افزایش میزان بروز آن در بسیاری از کارسینوم‌های کولون، پانکراس، معده و پستان منجر به افزایش سطح سرمی آن می‌گردد. میزان CEA سرمی به منظور ارزیابی تداوم یا عود کارسینوم متاستازدهنده پس از درمان به کار می‌رود.

**Caspases.** پروتئازهای درون سلولی که در جایگاه‌های فعال خود سیستئین دارند و سوبستراها را در انتهای C- واحدهای اسید آسپارتیک می‌شکنند. اغلب آنها اجزای آبشار آنزیمی هستند که باعث مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده می‌شوند اما کاسپاز ۱، که بخشی از اینفلامازوم می‌باشد، با تبدیل فرم‌های غیرفعال پش‌سازهای سایتوکاین‌های IL-1 و IL-18 به فرم‌های فعال آنها، باعث ایجاد التهاب می‌شود.

**Cathelicidins.** پلی‌پپتیدهایی که توسط نوتروفیل‌ها و سایر سدهای اپی‌تلیال تولید می‌شوند و اعمال مختلفی را در ایمنی ذاتی انجام می‌دهند که از آنها می‌توان به سمیت مستقیم برای میکروارگانیسم‌ها، فعال‌سازی لکوسیت‌ها و خنثی‌سازی لیپوپلی‌ساکاریدها اشاره کرد. **Cathepsins.** پروتئازهای تیول و آسپارتیل‌دارای ویژگی‌هایی برای طیف وسیعی از سوبستراها هستند و در اندوزوم‌های APC‌ها فراوان می‌باشند و احتمالاً نقش مهمی در تولید قطعات پپتیدی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی برونزاد ایفا می‌کنند که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند.

**CD molecules.** مولکول‌های سطح سلولی که در انواع

دومین‌های سیگنال‌رسانی برای هر دو پذیرنده سلول T و پذیرنده‌های کمک محرک کد می‌شوند. زمانی که سلول T برای بروز CAR مهندسی ژنتیک می‌شود، این سلول‌ها می‌توانند سلول‌ها را به وسیلهٔ دومین‌های خارج سلولی شناسایی و نابود کنند. انتقال فعال سلول‌های T بارز کنندهٔ CAR با موفقیت برای درمان برخی سرطان‌ها به کار می‌رود.

**Chromosomal translocation**. نوعی ناهنجاری کروموزومی که در آن قطعه‌ای از یک کروموزوم به دیگری منتقل می‌شود. بسیاری از بدخیمی‌های لنفوسیت‌ها با جابجایی‌های کروموزومی در لوکوس Ig یا TCR و یک قطعهٔ کروموزومی حاوی اونکوژن سلولی همراه می‌باشند. **Chronic granulomatous disease**. یک بیماری نقص ایمنی ارثی نادر که بر اثر موتاسیون‌هایی در ژن‌های کدکنندهٔ اجزاء کمپلکس آنزیمی اکسیداز فاگوسیتی به وجود می‌آید که وجود این آنزیم برای کشتن میکروب‌ها توسط لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار و ماکروفاژها مورد نیاز می‌باشد. بیماری با عفونت‌های باکتریایی درون سلولی راجعه و عفونت‌های قارچی مشخص می‌شود و اغلب با پاسخ‌های ایمنی سلولی مزمن و تشکیل گرانولوم همراه می‌باشد.

**Chronic rejection**. نوعی رد آلوگرافت که با فیبروز همراه با از دست‌دادن ساختمان‌های طبیعی عضو مشخص می‌شود و در طی یک مدت زمان طولانی ظاهر می‌گردد. در بسیاری از موارد، پدیدهٔ پاتولوژیک اصلی در رد مزمن، انسداد شریان‌های پیوند است که بر اثر تکثیر سلول‌های عضلانی صاف انتیما به وجود می‌آید و آرتریواسکلروز پیوندی نامیده می‌شود.

**c-Kit ligand (stem cell factor)**. پروتئینی که برای خونسازی، مراحل اولیهٔ تکامل سلول‌های T در تیموس، و تکامل ماست سل‌ها مورد نیاز است. لیگاند c-Kit توسط سلول‌های استرومایی مغز استخوان و تیموس به اشکال غشایی و محلول تولید می‌شود و به پذیرندهٔ غشایی موجود بر سطح سلول‌های بنیادی چند توانه یعنی تایروزین کیناز c-Kit اتصال می‌یابد.

**Class I major histocompatibility complex (MHC) molecule**. یکی از دو شکل پروتئین‌های

مولکول‌های مهارکنندهٔ سلول‌های T شامل PD-1، CTLA4 و PD-L1 در بیماران سرطانی استفاده می‌گردد تا پاسخ‌های ضد توموری سلول‌های T تقویت گردد. این روش به صورت موفقیت‌آمیزی در درمان مؤثر چندین نوع از سرطان‌های متاستاتیک غیر پاسخ‌دهنده به درمان به کار رفته است.

**Chediak-Higashi syndrome**. یک بیماری نقص ایمنی اتوزومی مغلوب نادر است که به علت نقص در گرانول‌های سیتوپلاسمی انواع مختلف سلول‌ها به وجود می‌آید و لیزوزوم‌های نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها و نیز گرانول‌های CTLها و سلول‌های NK را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در بیماران، مقاومت نسبت به عفونت با باکتری‌های چرکزا کاهش می‌یابد.

**Chemokine receptors**. پذیرنده‌های سطحی سلول برای کموکاین‌ها که سیگنال‌های تحریک‌کنندهٔ مهاجرت لکوسیت‌ها را انتقال می‌دهند. حداقل ۱۹ پذیرندهٔ کموکاین مختلف در پستانداران وجود دارد که هر یک از آنها به یک مجموعهٔ متفاوت از کموکاین‌ها متصل می‌شوند. همهٔ این پذیرنده‌ها از اعضای خانوادهٔ پذیرنده‌های هفت مارپیچ - آلفای درون غشایی هستند که با پروتئین G در ارتباط می‌باشند.

**Chemokines**. خانوادهٔ بزرگی از سایتوکاین‌های دارای وزن مولکولی پایین که ساختمان مشابهی دارند و حرکت (کموتاکسی) لکوسیت‌ها را تحریک می‌کنند و مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به درون بافت‌ها را از طریق فعالسازی اینتگرین‌های لکوسیتی، حفظ سازماندهی فضایی زیرمجموعه‌های مختلف لنفوسیتی و سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن، درون اعضای لنفوئیدی تنظیم می‌نمایند.

**Chemotaxis**. حرکت یک سلول در جهت گرادینانت غلظت شیمیایی. حرکت لکوسیت‌ها به درون بافت‌های مختلف غالباً در جهت گرادینانت‌هایی از سایتوکاین‌های با وزن مولکولی پایین به نام کموکاین‌ها صورت می‌پذیرد.

**Chimeric antigen receptor (CAR)**. پذیرنده‌های مهندسی ژنتیک شده با سایت‌های اتصال اختصاصی به آنتی‌ژن‌های توموری می‌باشند که از طریق ژن‌های نواحی متغیر ایمونوگلوبولین و دم سیتوپلاسمی حاوی

لکتین از طریق تشکیل کمپلکس حمله به غشاء پایان می‌یابند.

**Clonal anergy.** حالتی از بی‌پاسخی نسبت به آنتی‌ژن که به طور تجربی در یک کلون از لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود و ناشی از شناسایی آنتی‌ژن در عدم حضور سیگنال‌های اضافی (سیگنال‌های کمک محرک) می‌باشد که برای فعال‌سازی عملکردی مورد نیاز هستند. انرژی کلونال به عنوان مدلی برای یکی از مکانیسم‌های تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی در نظر گرفته می‌شود و احتمالاً در مورد لنفوسیت‌های B نیز صدق می‌کند.

**Clonal deletion.** مکانیسمی برای ایجاد تحمل در لنفوسیت‌ها است به طوری که سلول T نابالغ در تیموس یا سلول B نابالغ در مغز استخوان به دلیل شناسایی یک آنتی‌ژن خودی دستخوش مرگ آپوپتوتیک می‌شود.

**Clonal expansion.** افزایش ۱۰۰۰ تا ۱۰۰,۰۰۰ برابری تعداد لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن که به دنبال تحریک آنتی‌ژنی و تکثیر سلول‌های T و B بکر ایجاد می‌شود. گسترش کلونی در بافت‌های لنفاوی اتفاق می‌افتد و جهت تولید تعداد کافی از لنفوسیت‌های T مجری و پلاسماسل‌ها از پیش‌سازهای اندک بکر که برای آنتی‌ژن ویژگی دارند، ضروری است تا بتوانند عفونت‌ها را ریشه‌کن کنند.

**Clonal ignorance.** نوعی عدم پاسخ‌دهی لنفوسیت‌ها که در آن آنتی‌ژن‌های خودی توسط سیستم ایمنی نادیده گرفته می‌شوند با وجود این که لنفوسیت‌های اختصاصی آن آنتی‌ژن‌ها زنده و کارا هستند.

**Clonal selection hypothesis.** یکی از قوانین اساسی سیستم ایمنی (دیگر فرضیه محسوب نمی‌شود) که نشان می‌دهد هر فرد دارای تعداد زیادی از لنفوسیت‌های کلونال می‌باشد و هر کلون از یک پیش‌ساز منفرد منشأ گرفته و قادر به شناسایی و پاسخ‌دهی در برابر یک شاخص آنتی‌ژنیک خاص است. زمانی که آنتی‌ژنی وارد بدن می‌شود، یکی از کلون‌های اختصاصی موجود را انتخاب نموده و آن را فعال می‌کند.

**Clone.** یک گروه از سلول‌هایی که همگی از یک پیش‌ساز مشترک منفرد مشتق شده‌اند و بسیاری از ویژگی‌های

هترودایمر و پلی‌مورفیک غشایی که به قطعات پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شده و آنها را بر سطح APCها عرضه می‌کنند تا مورد شناسایی لنفوسیت‌های T قرار گیرند. مولکول‌های MHC کلاس I معمولاً پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های موجود در سیتوزول سلول را به منظور شناسایی توسط سلول‌های  $T CD8^+$  عرضه می‌کنند.

**Class II-associated invariant chain peptide (CLIP).** باقیمانده پپتیدی زنجیره ثابت که در شکاف اتصال پپتید MHC کلاس II جای می‌گیرد و پیش از آنکه شکاف مذکور در دسترس پپتیدهای حاصل از آنتی‌ژن‌های پروتئینی خارج سلولی قرار گیرد، بر اثر عمل مولکول HLA-DM جدا می‌شود.

**Class II major histocompatibility complex (MHC) molecule.** یکی از دو شکل پروتئین‌های غشائی هترودایمر و پلی‌مورفیک که به قطعات پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شده و آنها را بر سطح APCها عرضه می‌کنند تا مورد شناسایی لنفوسیت‌های T قرار گیرند. مولکول‌های MHC کلاس II معمولاً پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های خارج سلولی را، که به درون وزیکول‌های فagosیتی یا آندوسیتوزی وارد شده‌اند، به منظور شناسایی توسط سلول‌های  $T CD4^+$  عرضه می‌کنند.

**Classical macrophage activation.** فعال‌شدن ماکروفاژها به وسیله اینترفرون گاما، سلول‌های  $Th1$  و لیگاندهای TLR منجر به ایجاد فنوتیپ پیش‌التهابی و میکروب‌کشی می‌شود. ماکروفاژهای فعال شده کلاسیک ماکروفاژهای  $M1$  خوانده می‌شوند.

**Classical pathway of complement activation.** این مسیر کمپلمان که بازوی اجرایی ایمنی هومورال است، واسطه‌های التهابی، اوپسونین‌ها جهت فagosیتوز آنتی‌ژن‌ها و کمپلکس‌های لیتیک تولید کرده که سلول‌ها را نابود می‌کند. این مسیر فعال‌شدن کمپلمان با اتصال کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی به مولکول C1 آغاز می‌شود و منجر به شکست پروتئولیتیک پروتئین‌های C2 و C4 جهت تولید C3 کنورتاز مسیر کلاسیک می‌شود. مسیر کلاسیک، همانند مسیرهای آلترناتیو و



ترکیبی که عملکرد آن همراه با تنوع اتصالی است، مکانیسمی برای تولید تعداد زیادی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی مختلف از تعداد محدودی قطعه ژنی DNA می‌باشد.

**Complement.** سیستمی از پروتئین‌های سرمی و سطح سلولی که با همدیگر و سایر عوامل مجری پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آدپتیو وارد واکنش می‌شوند. مسیرهای کلاسیک، فرعی و لکتین سیستم کمپلمان به ترتیب توسط کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی یا سطوح میکروبی و لکتین‌های متصل‌شونده به میکروب‌ها فعال می‌شوند و شامل آبخاری از آنزیم‌های پروتئولیتیک هستند که میانجی‌های التهابی و اپسونین‌ها را تولید می‌کنند. هر سه مسیر منجر به تشکیل یک کمپلکس لیزکننده سلولی انتهائی می‌گردند که در غشاهای سلولی فرو می‌رود.

**Complement receptor type 1 (CR1).** پذیرنده قطعات C3b و C4b کمپلمان. فاگوسیتها از CR1 جهت درون‌بری ذرات پوشیده شده از C3b یا C4b استفاده می‌کنند. CR1 سطح گلبولهای قرمز خون به منظور پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی از گردش خون بکار می‌رود. CR1 تنظیم‌کننده فعال شدن کمپلمان نیز می‌باشد.

**Complement receptor type 2 (CR2).** پذیرنده‌ای که بر سطح سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک فولیکولی بروز می‌کند و به قطعات پروتئولیتیک پروتئین C3 کمپلمان یعنی C3d، C3dg و iC3b متصل می‌شود. CR2 باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌گردد و به این منظور فعال شدن سلول‌های B توسط آنتی‌ژن را افزایش می‌دهد و به دام افتادن کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در مراکز زایگر را تشدید می‌کند. CR2 پذیرنده برای ویروس ایشتان - بار نیز می‌باشد.

**Complementarity-determining region (CDR)**

قطعات کوتاهی از پروتئین‌های Ig و TCR که شامل بیشترین تفاوت از نظر توالی‌های اسید آمینه‌ای در بین آنتی‌بادی‌ها یا TCRهای مختلف می‌باشند و در اتصال به آنتی‌ژن شرکت می‌کنند. همچنین مناطق بسیار متغیر نیز نامیده می‌شوند. سه CDR در دومین متغیر هر زنجیره

ژنوتیپی و فنوتیپی آنها مشابه با سلولی است که از آن منشأ گرفته‌اند. در ایمنی آدپتیو، همه اعضای یک کلون لنفوسیتی ژن‌های Ig یا TCR نو ترکیب منحصر بفرد و مشابهی را دارا می‌باشند، اگرچه ژن‌های IgV بازآرایی شده سلول‌های مختلف متعلق به یک کلون از سلول‌های B، ممکن است به علت هاپیرموتاسیون سوماتیک که پس از نو ترکیبی VDJ اتفاق می‌افتد متفاوت باشند.

**Coinhibitor.** یک پروتئین سطحی سلولی که به وسیله سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، سلول‌های B یا T تنظیمی، یا سلول‌های بافتی بارز می‌شوند و به پذیرنده‌های مهاری روی سلول‌های T مجری متصل شده و سیگنال‌های بلوکه‌کننده فعالسازی سلول T توسط آنتی‌ژن را القاء می‌کنند. برای مثال PD-L1 یک coinhibitor است که روی انواع مختلف سلولی بارز شده و به PD-1 روی سلول‌های T مجری متصل می‌شود. مسیر PD-L1/PD، به منظور افزایش پاسخ‌های ضد توموری و ضد ویروسی سلول T از نظر درمانی مورد هدف قرار می‌گیرد.

**Collectins.** خانواده‌ای از پروتئین‌ها نظیر لکتین اتصالی مانوز که با حضور یک دومن شبه کلاژن و یک دومن لکتینی (یعنی اتصال‌یابنده به کربوهیدرات) مشخص می‌شوند. کالکتین‌ها در سیستم ایمنی ذاتی به عنوان پذیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو برای میکروب‌ها عمل می‌کنند و احتمالاً با اتصال به C1q سیستم کمپلمان را فعال می‌نمایند.

**Colony-stimulating factors (CSFs).** سایتوکاین‌هایی که تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان را افزایش می‌دهند. CSFها در تکامل گلبول‌های قرمز خون، گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها نقش اساسی دارند. نمونه‌هایی از CSFها عبارتند از: فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت - مونوسیت (GM-CSF)، محرک کلنی گرانولوسیت (G-CSF) و IL-3.

**Combinatorial diversity.** تنوع ترکیبی در ویژگی‌های Ig و TCR که به واسطه استفاده از ترکیب شدن‌های قطعات متغیر مختلف، تنوع و اتصال قطعات در طی نو ترکیبی سوماتیک DNA، در لوکوس‌های Ig و TCR در زمان تکامل سلول‌های B و T ایجاد می‌شود. تنوع

نواحی غیر پلی مورفیک مولکول MHC متصل می‌شوند و به طور هم زمان TCR نیز به واحدهای پلی مورفیک همان MHC (و پپتید چسبیده به آن) اتصال می‌یابد. CR2 کمک پذیرنده سلول‌های B است که به آنتی‌ژن‌های اپسونیزه شده توسط کمپلمان متصل می‌شود، در عین حال که Ig غشائی به طور هم زمان به ناحیه دیگری از همان آنتی‌ژن اتصال می‌یابد.

Costimulator. کمک محرک مولکول بارز شده بر سطح APCها در پاسخ به محرک‌های ایمنی ذاتی، که تحریک لازم، علاوه بر تحریکات آنتی‌ژنی (سیگنال دوم) که برای فعال نمودن سلول‌های T دست‌نخورده لازم است را فراهم می‌کند. شناخته شده ترین کمک محرک‌ها، مولکول‌های B7 (CD86 و CD8+) موجود بر سطح APCهای حرفه‌ای هستند که به پذیرنده CD28 بر سطح سلول‌های T متصل می‌شوند. سایر costimulatorها به پذیرنده‌هایی وصل می‌شوند که روی سلول‌های T فعال شده بارز می‌شوند و در نتیجه منجر به افزایش پاسخ‌های اجرایی می‌گردند.

CpG nucleotides. توالی‌های سیتیدین-گوانین غیرمتمیله که در DNA میکروبی یافت می‌شوند و پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند. نوکلئوتیدهای CpG توسط TLR-9 شناسایی می‌شوند، و دارای خصوصیات ادجوانتی در سیستم ایمنی پستانداران هستند.

پروتئین واکنشگر C (CRP) C-reactive protein. یکی از اعضای خانواده پنتراکسین از پروتئین‌های پلاسمائی که در پاسخ‌های ایمنی ذاتی در عفونت‌های باکتریائی دخالت دارند. CRP یک عامل واکنشگر فاز حاد است که به کپسول باکتری‌های پنوموکوکی متصل می‌شود. CRP به C1q نیز اتصال می‌یابد و در نتیجه می‌تواند کمپلمان را فعال کند یا از طریق واکنش دادن با پذیرنده‌های C1q فاگوسیتی به عنوان اپسونین عمل نماید. افزایش سرمی CRP یک مارکر التهاب می‌باشد.

آزمون کراس میچ Cross-matching. نوعی آزمون غربالگری است که برای به حداقل رساندن احتمال واکنش‌های انتقال خون ناسازگار یا رد پیوند در بیمارانی که نیازمند انتقال خون یا پیوند عضو هستند، انجام می‌گیرد و برای این منظور وجود آنتی‌بادی‌های از پیش

پلی‌پپتیدی پذیرنده آنتی‌ژنی و شش CDR در هر مولکول Ig یا TCR دست‌نخورده وجود دارد. این قطعات بسیار متغیر ساختمان‌های حلقوی تشکیل می‌دهند که در کنار همدیگر سطحی را به وجود می‌آورند که مکمل ساختمان سه بعدی آنتی‌ژن اتصال یافته می‌باشد. Congenic mouse strains. نژادهای موشی خالص که از نظر تمام لوکوس‌های ژنتیکی یکسان هستند به جز لوکوسی که باید از نظر آن متفاوت باشند؛ این نژادها با آمیزش‌های back-cross متوالی و انتخاب آنها بر اساس یک صفت خاص تولید می‌شوند. نژادهای کانژنیک که تنها از نظر یک آلل MHC خاص با همدیگر تفاوت دارند، در تعیین عملکرد مولکول‌های MHC بسیار سودمند هستند.

congenital immunodeficiency. نوعی نقص ژنتیکی که در آن نقص به ارث رسیده در بعضی از عوامل ایمنی ذاتی یا آداپتیو سیستم ایمنی، موجب یک کمبود ایمنی می‌شود که با افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها همراه می‌گردد. نقص ایمنی مادرزادی اغلب در اوایل دوران نوزادی و کودکی یا در موارد نادر دیرتر بروز می‌یابد. **نقص ایمنی اولیه** معادل نقص ایمنی مادرزادی است.

Constant (C) region. قسمتی از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی Ig یا TCR که توالی آنها در بین کلون‌های مختلف یکسان می‌باشد و در اتصال به آنتی‌ژن شرکت نمی‌کند. Contact sensitivity. یک مرحله از پاسخ‌دهی ایمنی به مواد شیمیایی معین که منجر به واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس با واسطه سلول‌های T متعاقب یک تماس پوستی می‌شود. موادی نظیر یون‌های نیکل یا اوروشیول سم موجود در گیاه پیچک، که ازدیاد حساسیت تماسی ایجاد می‌کنند، به پروتئین‌های خودی موجود بر سطح APCها متصل شده و آنها را تغییر می‌دهند تا توسط سلول‌های CD4<sup>+</sup>T یا CD8<sup>+</sup> مورد شناسائی قرار گیرند.

Coreceptor. کمک پذیرنده سطحی لنفوسیت‌ها که هم زمان با اتصال Ig غشائی یا TCR به آنتی‌ژن، به کمپلکس آنتی‌ژن متصل می‌شود و سیگنال‌های لازم برای فعال شدن مناسب لنفوسیت‌ها را ارسال می‌کند. CD4 و CD8 کمک پذیرنده‌های سلول T هستند که به

را شناسایی کرده و به آنها پاسخ دهند و نیز در ایجاد هومئوستاز با میکروب‌های همزیست را حفظ نمایند. اجزاء سیستم ایمنی جلدی شامل کراتینوسیت‌ها، سلول‌های لانگرهانس، سلول‌های دندریتی پوستی، لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی و لنفوسیت‌های درم هستند.

Cyclic GMP-AMP synthase. سنسور سیتوزولی DNA هستند که GMP-AMP حلقوی را به عنوان پیام‌رسان ثانویه تولید می‌کنند و از آداپتورهای STING جهت القای سنتز اینترفرون تیپ I بهره می‌جوید.

Cyclosporine. یک مهارکننده کلسینورین که به طور وسیعی به عنوان یک داروی سرکوبگر ایمنی مورد استفاده قرار گرفته و با مهار فعال شدن سلول‌های T جلوی رد آلوگرافت را می‌گیرد. سایکلواسپورین (که سایکلواسپورین A نیز نامیده می‌شود) به پروتئین سیتوزولی به نام سایکلو‌فیلین متصل می‌شود و کمپلکس‌های سایکلواسپورین - سایکلو‌فیلین به کلسی‌نورین اتصال یافته و آن را مهار می‌کنند و در نتیجه جلوی فعال شدن و انتقال فاکتور نسخه‌برداری NFAT به هسته را می‌گیرند.

Cytokines. پروتئین‌هایی که به وسیله انواع مختلف سلول‌ها تولید و ترشح می‌شوند و واکنش‌های التهابی و ایمنی را میانجی‌گری می‌کنند. سایتوکاین‌ها میانجی‌های اصلی ارتباط بین سلول‌های سیستم ایمنی می‌باشند.

Cytosolic DNA sensors (CDSs). مولکول‌هایی هستند که DNA دورشته‌ای میکروب‌ها را در سیتوزول تشخیص داده و مسیرهای سیگنال‌رسانی را جهت آغاز پاسخ‌های ضد میکروبی نظیر تولید اینترفرون تیپ I و اتوفازی را فعال می‌کند.

Cytotoxic (or cytolytic) T lymphocyte (CTL). نوعی لنفوسیت T که عمل اجرائی اصلی آن، شناسایی و کشتن سلول‌های آلوده به ویروس‌ها یا سایر میکروب‌های درون سلولی در بدن میزبان است. CTL‌ها معمولاً CD8 را بروز می‌دهند و پپتیدهای میکروبی را در کنار مولکول‌های MHC کلاس I شناسایی می‌کنند. کشتن سلول‌های آلوده توسط CTL‌ها از طریق آزادکردن محتوای گرانول‌های سیتوپلاسمی به درون سیتوزول

ساخته شده بر علیه آنتی‌ژن‌های سطحی سلول دهنده (معمولاً آنتی‌ژن‌های گروه خونی یا آنتی‌ژن‌های MHC) مورد بررسی واقع می‌شود. در این آزمون، سرم گیرنده را با لکوسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز خون اهداءکنندگان عضو مخلوط کرده و آگلوتیناسیون یا لیز سلولی وابسته به کمپلمان را بررسی می‌کنند.

عرضه متقاطع Cross-presentation. مکانیسمی که از طریق آن یک APC حرفه‌ای باعث فعال شدن (یا حساس شدن) یک CD8<sup>+</sup> CTL (دست‌نخورده با ویژگی برای آنتی‌ژن‌های سلول سوم (نظیر سلول آلوده به ویروس یا سلول توموری) می‌شود. برای نمونه، حساس شدن متقاطع زمانی اتفاق می‌افتد که یک سلول آلوده (اغلب آپوپتوتیک) توسط APC حرفه‌ای بلعیده می‌شود و آنتی‌ژن‌های میکروبی پس از پردازش در کنار مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌گردند یعنی دقیقاً همان طوری که در مورد سایر آنتی‌ژن‌های فاگوسیت شده عمل می‌شود. APC حرفه‌ای کمک‌محرک‌های لازم برای سلول‌های T را نیز تأمین می‌کند. این پدیده را حساس شدن متقاطع نیز می‌نامند. CTLA-4. CTLA-4 یک پروتئین از خانواده بزرگ Ig، که روی سطح سلول‌های T مجری و Treg بارز شده و به B7-1 و B7-2 با میل پیوندی بالا وصل می‌شود و دارای نقش اساسی در مهار پاسخ‌های سلول T می‌باشد. CTLA-4 برای عملکرد Treg و تحمل سلول T به آنتی‌ژن‌های خودی ضروری است.

C-type lectin. عضوی از خانواده بزرگ پروتئین‌های متصل‌شونده به کربوهیدرات وابسته به کلسیم که بسیاری از آنها نقش‌های مهمی در ایمنی آدپتیو و ذاتی دارند. برای مثال لکتین‌های شیر - C محلول به ساختارهای کربوهیدراتی میکروبی متصل شده و فاگوسیتوز یا فعال شدن کمپلمان را میانجی‌گری می‌کنند (برای مثال لکتین متصل‌شونده به مانوز، دکتین‌ها، کلکتین‌ها و فیکولین‌ها).

Cutaneous immune system. اجزایی از سیستم‌های ایمنی ذاتی و آدپتیو که در پوست یافت می‌شوند و به صورت کاملاً تخصص‌یافته در کنار همدیگر عمل می‌کنند تا پاتوژن‌های روی سطح پوست یا درون پوست



برای ارزیابی ایمنی سلولی به کار می‌رود (نظیر تست پوستی با استفاده از مشتق پروتئینی خالص شده که برای ارزیابی ایمنی در برابر مایکوباکتریوم توبریکولوزیس مورد استفاده قرار می‌گیرد).

**Dendritic cells.** سلول‌هایی که از مغز استخوان منشاء گرفته و در بافت‌های اپی‌تلیال و لنفاوی یافت می‌شوند و از نظر مرفولوژی با زوائد غشائی باریک مشخص می‌گردند. زیرگروه‌های زیادی از سلول‌های دندریتیک با عملکردهای مختلف وجود دارند. سلول‌های دندریتیک کلاسیک، به عنوان سلول‌های نگهبان (پاسدار) ذاتی عمل کرده و برای لنفوسیت‌های T بکر در جریان فعالسازی تبدیل به APC می‌شوند، و در آغاز پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی نقش مهمی دارند. سلول‌های دندریتی کلاسیک نابالغ (در حال استراحت) برای القاء تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی اهمیت دارند. سلول‌های دندریتی پلاسماستوتییدی مقدار زیادی اینترفرون نوع ۱ در پاسخ به مواجهه با ویروس‌ها تولید می‌کنند.

**Desensitization.** روشی برای درمان بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژی‌ها) که از طریق تجویز متوالی دوزهای پائین آنتی‌ژنی که شخص نسبت به آن آلرژی دارد، صورت می‌پذیرد. این روش اغلب جلوی بروز واکنش‌های آلرژیک شدید را پس از قرارگرفتن در معرض آنتی‌ژن‌های محیطی می‌گیرد ولی مکانیسم آن به خوبی شناخته نشده است.

**Determinant.** ناحیه خاصی از یک آنتی‌ژن ماکرومولکولی که به آنتی‌بادی متصل می‌شود. در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی که توسط سلول‌های T مورد شناسائی قرار می‌گیرند، شاخص در واقع ناحیه پپتیدی است که به مولکول MHC متصل می‌شود تا توسط TCR شناسائی شود. مترادف اپی‌توپ است.

**Diacylglycerol (DAG).** مولکول سیگنال‌دهنده غشائی که بر اثر هیدرولیز فسفولیپید درون غشائی به نام فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ - بی فسفات ( $PIP_2$ ) توسط فسفولیپاز C ( $PLC\gamma_1$ ) در جریان فعال شدن لنفوسیت‌ها توسط آنتی‌ژن تولید می‌شود. وظیفه اصلی DAG فعال نمودن آنزیمی به نام پروتئین کیناز C است که در تولید

سلول‌های آلوده صورت می‌گیرد که منجر به مرگ آپوپتوتیک می‌شود.

#### Damage associated molecular patterns

(DAMPs). الگوهای مولکولی وابسته به آسیب مولکول‌های اندوزن که توسط سلول‌های آسیب‌دیده یا در حال مرگ تولید یا رها می‌شوند و به پذیرنده‌های شناسایی الگو متصل شده و پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند. مثال‌هایی از آنها شامل پروتئین high mobility group box 1 (HMGB1) - ATP خارج سلولی و اسید اوریک هستند.

**Death receptors.** پذیرنده‌های غشای پلاسمایی که روی انواع مختلف سلولی بیان شده و متعاقب اتصال لیگاند، سیگنال‌هایی را که منجر به فراخوانی پروتئین آداپتور FADD (پروتئین مرتبط با Fas حاوی دومن مرگ) می‌شود را انتقال داده و بدین ترتیب باعث فعالسازی کاسپاز ۸ شده و در نهایت مرگ سلول آپوپتوتیک را موجب می‌شود. همه پذیرنده‌های مرگ نظیر FAS، TRALI و TNFR متعلق به خانواده بزرگ پذیرنده TNF می‌باشند.

**Dectins.** پذیرنده‌های شناسایی الگو بیان شده روی سلول‌های دندریتیک که کربوهیدرات‌های غشاء سلول قارچ‌ها را شناسایی کرده و وقایع سیگنالی را القاء می‌کنند که التهاب را القاء کرده و پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را ارتقاء می‌دهند.

**Defensins.** پپتیدهای غنی از سیستمین تولیدشده توسط سلول‌های سد اپی‌تلیال در پوست، روده، ریه و سایر بافت‌ها و گرانول‌های نوتروفیل‌ها که به عنوان آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف عمل کرده و تعداد زیادی از باکتری‌ها و قارچ‌ها را از بین می‌برند. ساخت دیفنسین‌ها در پاسخ به تحریک پذیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی مانند پذیرنده‌های شبه Toll و سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1 و TNF افزایش می‌دهد.

**Delayed-type hypersensitivity (DTH).** نوعی واکنش ایمنی که در آن فعال شدن ماکروفاژها توسط سلول‌های T و التهاب سبب ایجاد آزار بافتی می‌شود. واکنش DTH در برابر تزریق زیرجلدی آنتی‌ژن اغلب به عنوان روشی

وجود آمدن پاسخ‌های اختصاصی می‌شوند. علاوه بر این، DNA پلاسمید دارای نوکلئوتیدهای CpG می‌باشد که به عنوان ادجوان‌های قوی عمل می‌کنند.

**Double-negative thymocyte**. زیررده‌ای از سلول‌های T در حال تکامل (تیموسیت‌ها) در تیموس که CD4 یا CD8 را بروز نمی‌دهند. بیشتر تیموسیت‌های دوگانه منفی در مراحل اولیه تکامل خود هستند و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را بروز نمی‌دهند. این سلول‌ها در مرحله دوگانه مثبت حد واسطه یعنی پیش از تکامل بیشتر به سلول‌های T یگانه مثبت بارزکننده CD4 یا CD8، هر دو مولکول CD4 و CD8 را بروز خواهند داد.

**Double-positive thymocyte**. زیررده‌ای از سلول‌های T در حال تکامل (تیموسیت‌ها) در تیموس که در مرحله تکاملی حد واسطه هستند و هر دو مولکول CD4 و CD8 را بروز می‌دهند. تیموسیت‌های دوگانه مثبت TCRها را نیز بارز می‌کنند و دستخوش فرآیندهای گزینش می‌شوند و سلول‌های زنده مانده به سلول‌های T یگانه بارزکننده CD4 یا CD8 تکامل پیدا می‌کنند.

**Ectoparasites**. انگل‌های نظیر کنه و مایت که بر روی بدن یک حیوان زندگی می‌کنند. سیستم‌های ایمنی ذاتی و آدپتیو هر دو در دفاع بر علیه اکتوپارازیت‌ها وارد عمل می‌شوند و معمولاً مراحل لاروی این ارگانیسم‌ها را از بین می‌برند.

**Effector cells**. سلول‌هایی که در جریان یک پاسخ ایمنی اعمال اجرایی انجام می‌دهند، نظیر ترشح سایتوکاین‌ها (مانند سلول‌های T یاریگر)، کشتن میکروب‌ها (مانند ماکروفاژها)، کشتن سلول‌های میزبان که آلوده به میکروب هستند (مانند CTLها) یا ترشح آنتی‌بادی‌ها (مانند سلول‌های B تمایز یافته).

**Effector phase**. مرحله‌ای از پاسخ ایمنی بعد از مراحل شناسایی و فعال شدن که در جریان آن آنتی‌ژن‌های بیگانه از بین می‌روند یا غیرفعال می‌شوند. برای نمونه در یک پاسخ ایمنی هومورال، مرحله اجرایی با فعال شدن کمپلمان توسط آنتی‌بادی و فاگوسیتوز باکتری‌های اپسونیزه شده با آنتی‌بادی و کمپلمان مشخص می‌شود.

**Endosome**. یک وزیکول درون سلولی متصل به غشا که در جریان پردازش آنتی‌ژن، پروتئین‌های خارج سلولی به

فاکتورهای نسخه‌برداری فعال شرکت می‌کند.

**DiGeorge syndrome**. نقص انتخابی سلول‌های T که به علت نوعی ناهنجاری مادرزادی به وجود می‌آید و منجر به اختلال در پیدایش تیموس، غدد پاراتیروئید و سایر ساختمان‌هایی می‌شود که از بن‌بست‌های سوم و چهارم حلقی منشاء می‌گیرند.

**Direct antigen presentation (or direct allorecognition)**. عرضه مولکول‌های MHC آلورن بر سطح سلول‌های بافت پیوندی، به سلول‌های T فرد گیرنده پیوند که منجر به فعال شدن سلول‌های T می‌گردد، بدون اینکه نیازی به پردازش آنتی‌ژن باشد. شناسایی مستقیم مولکول‌های MHC آلورن نوعی واکنش متقاطع است که در آن TCR طبیعی که مولکول MHC خودی به همراه پپتید بیگانه را شناسایی می‌کند، با مولکول MHC آلورن به همراه پپتید واکنش متقاطع ایجاد می‌کند. عرضه مستقیم تا حدودی مسئول پاسخ‌های قوی سلول T در برابر آلوگرافت‌ها می‌باشد.

**Diversity**. وجود تعداد بسیار زیادی از لنفوسیت‌ها با ویژگی‌های آنتی‌ژنی مختلف در یک فرد را گویند. تنوع، خصوصیت اصلی سیستم ایمنی آدپتیو می‌باشد و به علت متغیر بودن ساختمان نواحی اتصال به آنتی‌ژن پذیرنده‌های لنفوسیتی برای آنتی‌ژن‌ها (آنتی‌بادی‌ها و TCRها) به وجود می‌آید.

**Diversity (D) segments**. توالی‌های کدکننده کوتاه بین قطعات ژنی متغیر (V) و ثابت (C) در لوکوس‌های زنجیره سنگین Ig و  $\beta$  و TCR  $\gamma$  که در جریان تکامل لنفوسیت‌ها، همراه با قطعات J دستخوش نو ترکیبی سوماتیک با قطعات V می‌شوند. DNA بازآرایی شده VDJ، انتهای کربوکسی نواحی V پذیرنده آنتی‌ژنی شامل نواحی بسیار متغیر (CDR) سوم را کد می‌کند. استفاده تصادفی از قطعات D در ایجاد تنوع در گنجینه پذیرنده آنتی‌ژنی شرکت می‌نماید.

**DNA vaccine**. واکسنی که شامل یک پلاسمید باکتریایی حاوی DNA مکمل کدکننده یک آنتی‌ژن پروتئینی می‌باشد. کارایی واکسن‌های DNA به این دلیل است که APCهای حرفه‌ای در بدن با پلاسمید آلوده شده و پپتیدهای ایمونوژنی را عرضه می‌کنند که باعث به

از یک آنتی بادی اختصاصی استفاده می نمایند که به طور کووالان به آنزیمی متصل شده است. مقدار آنتی بادی که به آنتی ژن اتصال می یابد، بستگی به مقدار آنتی ژن موجود دارد و برای تعیین آن، تبدیل سوبسترای بی رنگ به محصول رنگی توسط آنزیم اتصال یافته را با روش اسپکتروفتومتری اندازه می گیرند.

**Eosinophil.** گرانولوسیت مشتق از مغز استخوان که در ارتشاح التهابی واکنش های مرحله دیررس ازدیاد حساسیت زودرس به فراوانی یافت می شود و در بسیاری از فرآیندهای پاتولوژیک بیماری های آلرژیک مشارکت می نماید. ائوزینوفیل ها در دفاع بر علیه انگل های برون سلولی نظیر کرم ها نقش مهمی دارند.

**Epitope.** ناحیه خاصی از یک آنتی ژن ماکرومولکولی که به آنتی بادی متصل می شود. در مورد آنتی ژن های پروتئینی که توسط سلول های T مورد شناسائی قرار می گیرند، اپی توپ در واقع ناحیه پپتیدی است که به مولکول MHC متصل می شود تا توسط TCR شناسائی شود. مترادف شاخص است.

**Epitope spreading.** در خودایمنی، ایجاد پاسخ های ایمنی به چندین اپی توپ، هنگامی که یک بیماری خودایمن که به طور اولیه با هدف قرار دادن یک اپی توپ پیشرفت کرده است، احتمالاً از طریق شکست بیشتر تولرانس و آزاد شدن آنتی ژن های بافتی اضافی می باشد که در نتیجه فرآیند التهابی القا شده به وسیله پاسخ اولیه ایجاد می شود.

**Epstein-Barr virus (EBV).** ویروس DNA دو رشته ای از خانواده هرپس ویروس ها که عامل اتیولوژیک مونونوکلئوز عفونی بوده و با تعدادی از تومورهای بدخیم سلول B و کارسینوم نازوفارنکس در ارتباط می باشد. EBV از طریق اتصال اختصاصی به CD21 (CR2)، لنفوسیت های B و برخی از سلول های اپی تلیال را آلوده می کند.

**Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE).** مدل حیوانی بیماری خودایمن تخریب کننده میلین در سیستم عصبی مرکزی (مانند مالتیپل اسکلروزیس) که از طریق ایمونیزه کردن جوندگان با اجزاء غلاف میلینی اعصاب (نظیر پروتئین اصلی میلین) به

درون آنها فرو برده می شوند. اندوزوم ها pH اسیدی دارند و دارای آنزیم های پروتئولیتیکی هستند که پروتئین ها را به پپتیدهای تجزیه می کنند که به مولکول های MHC کلاس II متصل می شوند. زیررده ای از اندوزوم های غنی از MHC کلاس II به نام MIIC نقش اساسی در پردازش و عرضه آنتی ژن از طریق مسیر کلاس II دارند (اندوزوم ها در همه سلول ها یافت می شوند و در فروربردن عواملی که در پردازش شرکت نمی کنند نقش دارند).

**Endotoxin.** یکی از اجزاء دیواره سلولی باکتری های گرم منفی به نام **لیپوپلی ساکارید (LPS)** که از باکتری های در حال مرگ رها می شود و پاسخ های التهابی ایمنی ذاتی را توسط اتصال به TLR4 روی بسیاری از انواع مختلف سلولی، نظیر فاگوسیت ها، سلول های اندوتلیال، سلول های دندریتی، و سلول های اپی تلیال سد کننده تحریک می کنند. اندوتوکسین دارای هر دو جزء لیپیدی و بخش های کربوهیدراتی (پلی ساکاریدی) می باشد.

**Enhancer.** توالی نوکلئوتیدی تنظیمی در یک ژن که بالاتر یا پائین تر از پروموتور قرار گرفته است، به فاکتورهای نسخه برداری متصل می شود و فعالیت پروموتور را افزایش می دهد. در سلول های سیستم ایمنی، تشدید کننده ها سیگنال های سطحی سلول را جمع کرده و باعث افزایش نسخه برداری از ژن های کدکننده بسیاری از پروتئین های اجرایی پاسخ ایمنی نظیر سایتوکاین ها می شوند.

**Envelope glycoprotein (Env).** گلیکوپروتئین غشائی گذشته به وسیله یک رتروویروس که بر غشای پلاسمائی سلول های آلوده و نیز پوشش غشائی ذرات ویروسی که از سلول میزبان مشتق شده است، بروز می کند. پروتئین های Env اغلب برای عفونت زائی ویروس مورد نیاز هستند. پروتئین های HIV، Env شامل gp41 و gp120 می باشند که به ترتیب به CD4 و پذیرنده های کموکاینی بر سطح سلول های T انسان متصل می شوند و باعث فیوژن غشاهای ویروس و سلول T می گردند.

**Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).** روشی که با استفاده از آن مقدار یک آنتی ژن ثابت شده بر روی یک سطح جامد را تعیین می کنند و برای این منظور



Fas ligand (CD95 ligand). پروتئین غشائی که از اعضای خانواده پروتئینهای TNF می‌باشد و بر سطح سلول‌های T فعال شده بروز می‌کند. لیگاند Fas به پذیرنده مرگ Fas متصل شده و یک مسیر انتقال سیگنال را فعال می‌کند که به مرگ آپوپتوتیک سلول بارزکننده Fas می‌انجامد. موتاسیون در ژن لیگاند Fas در موش‌ها، بیماری خودایمن سیستمیک را به وجود می‌آورد.

Fc (fragment, crystalline). ناحیه‌ای از یک مولکول آنتی‌بادی که می‌تواند از طریق پروتئولیز IgG به دست آید که تنها حاوی نواحی انتهایی کربوکسی دو زنجیره سنگین است که از طریق پیوند دی‌سولفیدی به همدیگر چسبیده‌اند. ناحیه Fc مولکول Ig با اتصال به پذیرنده‌های سطحی سلول یا پروتئین C1q کمپلمان اعمال اجرائی را میانجی‌گری می‌کند. (علت نامگذاری قطعات Fc آن است که تمایل به کریستالیزه شدن از حالت محلول را دارند).

Fc receptor. پذیرنده سطحی سلول که برای ناحیه ثابت در انتهایی کربوکسی مولکول Ig ویژگی دارد. پذیرنده‌های Fc معمولاً کمپلکس‌های پروتئینی چند زنجیره‌ای هستند که شامل اجزای انتقال‌دهنده سیگنال و نیز اتصال یابنده به Ig می‌باشند. پذیرنده‌های Fc مختلفی وجود دارند که دارای ویژگی برای ایزوتایپ‌های متفاوت IgG، IgE و IgA هستند. پذیرنده‌های Fc بسیاری از اعمال اجرائی وابسته به سلول آنتی‌بادی‌ها نظیر فاگوسیتوز آنتی‌بادی‌های چسبیده به آنتی‌ژن‌ها، فعال شدن ماست‌سل‌ها توسط آنتی‌ژن، و هدایت سلول‌های NK به طرف سلول‌های هدف و فعال نمودن آنها را میانجی‌گری می‌کنند.

FcεRI. پذیرنده دارای میل پیوندی بالا برای ناحیه ثابت انتهایی کربوکسی مولکول‌های IgE که بر سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها بروز می‌کند. مولکول‌های FcεRI بر سطح ماست‌سل‌ها معمولاً توسط IgE اشغال می‌شوند و اتصال متقاطع این کمپلکس‌های IgE-FcεRI توسط آنتی‌ژن باعث فعال شدن ماست‌سل‌ها و آغاز واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس می‌گردد.

همراه ادجوان ایجاد می‌شود. بیماری تا حدود زیادی توسط سلول‌های  $CD4^+ T$  ترشح‌کننده سیتوکاین به وجود می‌آید که برای پروتئین‌های غلاف میلین ویژگی دارند.

Fab (fragment, antigen-binding). قسمتی از یک آنتی‌بادی که ابتدا از طریق پروتئولیز IgG که شامل یک زنجیره سبک کامل و قطعه‌ای از زنجیره سنگین یعنی دومن متغیر و تنها اولین دومن ثابت می‌باشد. قطعه Fab توانائی اتصال یک ظرفیتی به آنتی‌ژن را دارد ولی نمی‌تواند با پذیرنده‌های IgG Fc بر سطح سلول‌ها یا با کمپلمان وارد واکنش شود. بنابراین، از فرآورده‌های Fab در کارهای تحقیقاتی و درمانی زمانی که اتصال به آنتی‌ژن مورد توجه است بدون اینکه نیازی به فعال شدن اعمال اجرائی باشد، استفاده می‌کنند. (قطعه Fab' ناحیه لولای زنجیره سنگین را نیز حفظ می‌کند).

$F(ab')_2$ . قسمتی از یک مولکول ایمونوگلوبولین (در ابتدا توسط پروتئولیز IgG تولید می‌شود) که شامل دو زنجیره سبک کامل و تنها دومن متغیر، اولین دومن ثابت و ناحیه لولای دو زنجیره سنگین می‌باشد. قطعات  $F(ab')_2$  ناحیه اتصال به آنتی‌ژن دو ظرفیتی مولکول IgG دست‌نخورده را به طور کامل حفظ می‌کنند ولی نمی‌توانند به پذیرنده‌های کمپلمان یا IgG متصل شوند. در کارهای تحقیقاتی و درمانی زمانی که تنها اتصال به آنتی‌ژن مورد توجه است بدون این که نیازی به اعمال اجرائی آنتی‌بادی باشد، از قطعات  $F(ab')_2$  استفاده می‌کنند.

Fas (CD95). عضوی از خانواده پذیرنده TNF که بر سطح سلول‌های T و بسیاری از سلول‌های دیگر بروز می‌کند و باعث آغاز آبشار انتقال سیگنالی می‌شود که به مرگ آپوپتوتیک سلول می‌انجامد. مسیر مرگ زمانی آغاز می‌شود که Fas به لیگاند Fas بر سطح سلول‌های T فعال شده اتصال یابد. کشته شدن سلول‌های T با میانجی‌گری Fas را مرگ سلولی القاء شده بر اثر فعال شدن می‌نامند که نقش مهمی در حفظ تحمل به خود دارد. موتاسیون در ژن Fas بیماری خودایمن سیستمیک را به وجود می‌آورد (death receptor) را نیز ببیند).

**Fc $\gamma$  receptor (Fc $\gamma$ R)**. پذیرنده سطحی سلول که برای ناحیه ثابت انتهای کربوکسی مولکول های IgG ویژگی دارد. پذیرنده های Fc $\gamma$  مختلفی وجود دارند که عبارتند از: Fc $\gamma$ RI با میل پیوندی بالا که فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها و نوتروفیل ها را میانجیگری می کند، Fc $\gamma$ RIIB با میل پیوندی پائین که سیگنال های مهاری در سلول های B ارسال می کند و Fc $\gamma$ RIIA با میل پیوندی پائین که باعث هدف دار شدن و فعال شدن سلول های NK می شود.

**Ficolins**. پروتئین های پلاسمایی هگزامری سیستم ایمنی ذاتی که دارای دومین های شبه کلاژن و شبه فیبرینوژن شناسایی کننده کربوهیدرات هستند که به اجزاء جدار سلول باکتری های گرم مثبت متصل شده و آنها را اپسونیزه کرده و کمپلمان را فعال می کنند.

**First-set rejection**. رد آلوگرافت در فردی که قبلاً پیوندی دریافت نکرده یا به نحوی با آلوآنتی ژن های بافتی همان دهنده برخورد نداشته است. رد مرحله اول معمولاً ۷ تا ۱۰ روز طول می کشد.

**FK-506**. داروی سرکوبگر ایمنی (که تاکرولیموس نیز خوانده می شود) که همانند سایکلواسپورین با مهار نسخه برداری ژنی سائوکائین ها در سلول های T، جلوی رد آلوگرافت را می گیرد. FK-506 به پروتئین سیتوزولی به نام پروتئین اتصال FK-506 متصل می شود و کمپلکس حاصله با اتصال به کالسی نورین جلوی فعال شدن فاکتور نسخه برداری NFAT و جابجائی آن به هسته را می گیرد.

**Flow cytometry**. روشی برای تجزیه و تحلیل فنوتایپ جمعیت های سلولی که به دستگاه پیشرفته ای (فلوسیتومتر) نیاز دارد که می تواند فلورسانس هر یک از سلول های موجود در سوسپانسیون را تشخیص دهد و در نتیجه تعداد سلول های بروز دهنده مولکولی را که پروپ فلورسانس به آن اتصال یافته است، و نیز میزان نسبی مولکول بارز شده را تعیین نماید. سوسپانسیون های سلولی با آنتی بادی ها یا سایر پروپ های نشان دار با فلورسانس انکوبه می شوند و مقدار پروپ اتصال یافته به هر یک از سلول های جمعیت با عبور دادن سلول ها از بین یک فلوریمتر با منبع نور لیزر اندازه گیری می گردد.

**Fluorescence-activated cell sorter (FACS)**

تغییر یافته فلوسیتومتر که با استفاده از آن سلول های موجود در یک جمعیت مخلوط بر اساس نوع و میزان اتصال پروپ فلورسانس به آنها خالص می گردند. در ابتدا سلول ها با پروبی نظیر آنتی بادی اختصاصی یکی از آنتی ژن های سطحی جمعیت سلولی که نشان دار با فلورسانس است، رنگ آمیزی می شوند. سپس سلول ها از بین یک فلوریمتر با منبع نور لیزر عبور داده شده و در میدان های الکترومغناطیسی منحرف می شوند که شدت و جهت آنها بسته به شدت سیگنال فلورسانس اندازه گیری شده، فرق خواهد کرد.

**Follicle**. به **Lymphoid follicle** نگاه کنید.

**Follicular dendritic cells (FDCs)**. سلول های موجود در فولیکول های لنفاوی اعضای لنفوئیدی ثانویه که پذیرنده های کمپلمان، پذیرنده های Fc و لیگاند CD40 را بروز می دهند و دارای زوائد سیتوپلاسمی طولی هستند که شبکه پیوسته ای را در فولیکول به وجود می آورند. سلول های دندریتی فولیکولی آنتی ژن ها را بر سطح خود بروز می دهند تا مورد شناسائی سلول های B قرار گیرند و در فعال سازی و گزینش سلول های B بروز دهنده Ig غشائی دارای میل پیوندی بالا در جریان فرآیند بلوغ میل پیوندی نقش مهمی ایفاء می کنند. این سلول ها غیرخونساز هستند (منشأ آنها از مغز استخوان نمی باشد).

**Follicular helper T cell (Tfh)**. سلول های T یاریگر فولیکولار را مشاهده کنید.

**N-formylmethionine**. اسید آمینه ای که پروتئین های باکتریایی و نه پروتئین های پستانداران (بجز پروتئین های که در میتوکندریها ساخته می شوند) را آغاز می کند و به عنوان سیگنالی از وجود آلودگی برای سیستم ایمنی ذاتی عمل می کند. پذیرنده های اختصاصی بر پپتیدهای حاوی N - فورمیل متیونین بر سطح نوتروفیلها وجود دارند که سبب فعال شدن آنها می شوند.

**FoxP3**. یک خانواده forkhead فاکتور نسخه برداری که توسط سلول های T تنظیم کننده CD4<sup>+</sup> بارز می شود و برای بلوغ آنها لازم است. موتاسیون ها در FoxP3 در موش ها و انسان ها منجر به فقدان سلول های T تنظیم کننده CD25<sup>+</sup> و بیماری خودایمن چندارگانی می شود.

بلوغ میل ترکیبی، ایجاد سلول B خاطره و پلاسماسل‌های با عمر طولانی رخ می‌دهد. مراکز زایگر به صورت مناطق با رنگ پذیری کم در فولیکول‌های لنفاوی طحال، گره لنفی و بافت‌های لنفی مخاطی دیده می‌شوند.

**Germline organization.** ترتیب ارثی قطعات ژنی نواحی متغیر، تنوع، الحاقی و ثابت لوکوس‌های پذیرنده آنتی‌ژنی در سلول‌های لنفاوی یا لنفوسیت‌های نابالغ. در لنفوسیت‌های B یا T در حال تکامل، سازمان‌یابی ژرم‌لاین بر اثر نو ترکیبی سوماتیک تغییر می‌کند تا باعث به وجود آمدن ژن‌های Ig یا TCR عملکردی گردد.

**Glomerulonephritis.** التهاب گلومرول‌های کلیوی که اغلب با مکانیسم‌های ایمنوپاتولوژیکی نظیر رسوب کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در گردش در غشای پایه گلومرولی یا اتصال آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های سطحی گلومرول آغاز می‌شود. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند کمپلمان و فاگوسیت‌ها را فعال کنند و باعث ایجاد پاسخ التهابی و در نتیجه نارسائی کلیوی شوند.

**Graft.** بافت یا عضوی که از یک ناحیه برداشته شده و در ناحیه دیگر یعنی معمولاً در بدن فرد متفاوتی قرار داده می‌شود.

**Graft arteriosclerosis.** انسداد شریان‌های پیوندی که بر اثر تکثیر سلول‌های عضله صاف انتیما صورت می‌گیرد. این فرآیند در عرض ۶ ماه تا یک سال پس از پیوند ظاهر می‌شود و مسئول رد مزمن پیوندهای عضوی رگ‌دار می‌باشد. به نظر می‌رسد که این مکانیسم حاصل پاسخ ایمنی مزمن در برابر آلوانتی‌ژن‌های دیواره رگ است. آرترئواسکلروز پیوندی را آرترئواسکلروز تسریع یافته نیز می‌نامند.

**Graft rejection.** پاسخ ایمنی اختصاصی در برابر اندام یا بافت پیوندی که منجر به التهاب، آسیب و احتمالاً از دست دادن پیوند می‌شود.

**Graft-versus-host disease.** بیماری که در گیرندگان پیوند مغز استخوان دیده می‌شود و ناشی از واکنش سلول‌های T بالغ موجود در مغز استخوان پیوندی در برابر آلوانتی‌ژن‌های سطحی سلول‌های میزبان می‌باشد. بیماری اغلب پوست، کبد و روده‌ها را گرفتار می‌کند.

**$\gamma\delta$  T cell receptor ( $\gamma\delta$  TCR).** نوعی TCR که با  $\alpha\beta$ TCR فراوانتر تفاوت دارد و بر سطح زیررده‌ای از سلول‌های T که به طور عمده در بافت‌های محافظ اپی‌تلیال یافت می‌شوند، بروز می‌کند. اگرچه از نظر ساختمانی شباهت زیادی به  $\alpha\beta$ TCR دارد ولی اشکالی از آنتی‌ژن‌ها که توسط  $\gamma\delta$ TCR‌ها شناسائی می‌شوند، به خوبی شناخته شده‌اند؛ این سلول‌ها پپتیدهای اتصال یافته به مولکول‌های MHC پلی‌مورفیک را شناسایی نمی‌کنند.

**G Protein-coupled receptor family.** خانواده متنوعی از پذیرنده‌های هورمون‌ها، مدیاتورهای التهابی لیپیدها و کموکاین‌ها که از پروتئین‌های G ترimer مرتبط برای سیگنالینگ داخل سلولی استفاده می‌کنند.

**G proteins.** پروتئین‌هایی که به نوکلئوتیدهای گوانیل متصل می‌شوند و با تسریع جابجائی گوانوزین دی‌فسفات (GDP) اتصال یافته توسط گوانوزین تری‌فسفات (GTP) به عنوان مولکول‌های مبادله کننده عمل می‌کنند. پروتئین‌های G با GTP اتصال یافته باعث فعال شدن تعداد زیادی از آنزیم‌های سلولی در آبشارهای انتقال سیگنال مختلف می‌شوند. پروتئین‌های اتصالی - GTP - ترايمری، با نواحی سیتوپلاسمی تعداد زیادی از پذیرنده‌های سطحی سلول نظیر پذیرنده‌های کموکاینی در ارتباط می‌باشند. سایر پروتئین‌های G محلول کوچک مانند Ras و Rac توسط پروتئین‌های آداپتور به طرف مسیرهای انتقال سیگنال فراخوانده می‌شوند.

**GATA-3.** یک فاکتور نسخه‌برداری که تمایز سلول‌های TH2 از سلول‌های T بکر را موجب می‌شود.

**Generative lymphoid organ.** اندام‌هایی که جایگاه تکامل پیش‌سازهای نابالغ به لنفوسیت‌ها هستند. مغز استخوان و تیموس اندام‌های لنفاوی زایای اصلی می‌باشند که سلول‌های B و T به ترتیب در آنها تکامل پیدا می‌کنند.

**Germinal centers.** ساختارهای تخصص یافته‌ای در اندام‌های لنفی که در طول تکامل پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به سلول T ایجاد شده و در آنجا تکثیر گسترده سلول B، تغییر ایزوتیپ، موتاسیون سوماتیک،



**Haplotype**. مجموعه آلل‌های MHC که از یکی از والدین به ارث می‌رسد و در نتیجه بر روی یک کروموزوم قرار دارند.

**Hapten**. ماده شیمیایی کوچکی که می‌تواند به یک آنتی‌بادی متصل شود ولی باید به ماکرومولکولی (حامل) چسبیده باشد تا بتواند پاسخ‌های ایمنی آداپتیو اختصاصی در برابر آن ماده شیمیایی را تحریک نماید. برای نمونه، ایمونیزاسیون با دی‌نیتروفلن (DNP) به تنهایی پاسخ آنتی‌بادی بر علیه DNP را تحریک نخواهد کرد ولی ایمونیزاسیون با پروتئینی که از طریق پیوند کووالان به هاپتن DNP اتصال یافته است، این توانائی را خواهد داشت.

**Heavy-chain isotype (class) switching**. فرآیندی که از طریق آن لنفوسیت B، کلاس یا ایزوتایپ آنتی‌بادی‌هایی را که تولید می‌کند، تغییر می‌دهد یعنی از IgM به IgE، IgG یا IgA بدون اینکه ویژگی آنتی‌ژنی آنتی‌بادی تغییر کند. کلاس سوئیچینگ زنجیره سنگین به وسیله سایتوکاین‌ها و لیگاند CD40 که به وسیله سلول‌های T یاریگر بارز می‌شوند، القاء می‌شود و از طریق نو ترکیبی قطعات VDJ سلول B با قطعات ژنی پائین دست زنجیره سنگین انجام می‌پذیرد.

**Helminth**. یک کرم انگلی. عفونت‌های کرمی اغلب پاسخ‌های ایمنی تنظیم‌شده توسط سلول‌های  $T_H2$  را برمی‌انگیزند که با ارتشاح التهابی غنی از ائوزینوفیل و تولید IgE مشخص می‌شوند.

**Helper T cells**. زیررده عملکردی لنفوسیت‌های T که اعمال اجرائی اصلی آنها، فعال نمودن ماکروفاژها و پیشبرد التهاب در پاسخ‌های ایمنی سلولی و تقویت تولید آنتی‌بادی توسط سلول‌های B در پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌باشد. این اعمال اجرائی توسط سایتوکاین‌های ترشحی و نیز اتصال لیگاند CD40 سلول T به CD40 سطحی ماکروفاژ یا سلول B میانجیگری می‌شوند. اکثر سلول‌های T یاریگر مولکول CD4 را بروز می‌دهند.

**Hematopoiesis**. تکامل سلول‌های خونی بالغ یعنی گلبول‌های قرمز، لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها از سلول‌های بنیادی چندتوانه در مغز استخوان و کبد جنین، خونسازی

**Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)**

سایتوکاینی که به وسیله سلول‌های T فعال شده، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال در محل‌های عفونت تولید می‌شود و با تأثیر بر روی مغز استخوان باعث افزایش تولید و تحرک نوتروفیل‌ها می‌گردد تا جایگزین سلول‌های مصرف شده در واکنش‌های التهابی شوند.

**Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor**

**(GM-CSF)**. سایتوکاینی که به وسیله سلول‌های T فعال شده، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌های استرومائی تولید می‌شود و با تأثیر بر روی مغز استخوان باعث افزایش تولید نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌گردد. GM-CSF یک فاکتور فعال‌کننده ماکروفاژها نیز می‌باشد و بلوغ سلول‌های دندریتی را تحریک می‌کند.

**Granuloma**. نودولی از بافت لنفاوی که شامل مجموعه‌ای از ماکروفاژهای فعال شده و لنفوسیت‌های T می‌باشد و معمولاً با فیروز همراه است. التهاب گرانولومائی نوعی واکنش ازدیاد حساسیت دیررس مزمن است که اغلب در پاسخ به میکروب‌های مقاوم نظیر مایکوباکتریوم توبرکولوزیس و برخی از قارچ‌ها و نیز در پاسخ به آنتی‌ژن‌های ذره‌ای که به آسانی فاگوسیته نمی‌شوند، به وجود می‌آید.

**Granzyme B**. آنزیم سرین پروتئازی که در گرانول‌های CTL‌ها و سلول‌های NK وجود دارد و بر اثر آگزوسیتوز رها می‌گردد، از طریق «سوراخ‌های» پرفورینی در غشا سلول‌های هدف وارد آنها می‌شود، باعث تجزیه پروتئولیتیک و فعال شدن caspase می‌گردد که به نوبه خود سبب تجزیه سوبستراهای متعدد و القاء آپوپتوزیس در سلول هدف می‌شوند.

**Gut associated lymphoid tissue (GALT)**

مجموعه‌ای از لنفوسیت‌ها و APC‌ها در داخل مخاط دستگاه معدی - روده‌ای است جایی که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو علیه فلور میکروبی روده و آنتی‌ژن‌های بلع شده آغاز شده است (همچنین بافت‌های لنفی مرتبط با مخاط را ببینید).

**H-2 molecule**. مولکول MHC در موش. MHC موش در ابتدای لوکوس H-2 نامیده می‌شد.

HLA به Human leukocyte antigens نگاه کنید.  
HLA-DM مولکول مبادله‌کننده پپتید که در مسیر MHC کلاس II عرضه آنتی‌ژن نقش اساسی ایفاء می‌کند.  
HLA-DM در ساختمان اندوزومی MHC خاصی یافت می‌شود و جدا شدن پپتید CLIP مشتق از زنجیره ثابت و اتصال سایر پپتیدها به مولکول‌های MHC کلاس II را تسهیل می‌کند. HLA-DM توسط یکی از ژن‌های MHC کد می‌شود و از نظر ساختمانی به مولکول‌های MHC کلاس II شباهت دارد ولی پلی‌مورفیک نمی‌باشد.

Homeostasis در سیستم ایمنی آداپتیو، به حفظ تعداد ثابت و گنجینه متغیری از لنفوسیت‌ها علیرغم تولید لنفوسیت‌های جدید و گسترش شدید کلون‌های لنفوسیتی اطلاق می‌شود که در جریان پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های ایمنی از اتفاق می‌افتد. هومئوستاز از طریق مسیرهای تنظیم‌شده متعددی از مرگ و غیرفعال شدن لنفوسیت‌ها صورت می‌پذیرد.

Homing receptor. مولکول‌های چسبانی که بر سطح لنفوسیت‌ها بروز می‌کنند و مسئول مسیرهای مختلف بازگردش لنفوسیت‌ها و لانه‌گزینی آنها در بافت‌ها می‌باشند. پذیرنده‌های لانه‌گزینی به لیگاند (آدرسین)‌های موجود بر سطح سلول‌های اندوتلیال در بسترهای عروقی خاص متصل می‌شوند.

Human immunodeficiency virus (HIV) عامل ایتولوژیک ایدز می‌باشد. HIV رتروویروسی است که انواع مختلفی از سلول‌ها شامل سلول‌های T یاریگر بروزدهنده CD4، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی را آلوده می‌کند و باعث تخریب پیشرونده مزمن سیستم ایمنی می‌شود.

Human leukocyte antigens (HLA) مولکول‌های MHC که بر سطح سلول‌های انسانی بروز می‌کنند. مولکول‌های MHC انسانی در ابتدا به عنوان آلوانتی‌ژن‌هایی بر سطح گلبول‌های سفید خون (لکوسیت‌ها) شناخته شدند که به آنتی‌بادی‌های سرمی حاصل از افرادی که قبلاً در معرض سلول‌های سایر افراد قرار گرفته‌اند (نظیر مادران یا دریافت‌کنندگان خون)، متصل می‌شدند. (major histocompatibility)

توسط فاکتورهای رشد سائتوکائینی مختلف تنظیم می‌گردد که به وسیله سلول‌های استرومائی مغز استخوان، سلول‌های T و بقیه سلول‌ها تولید می‌شوند.  
Hematopoietic stem cell. سلول تمایز نیافته‌ای در مغز استخوان که به طور متوالی تقسیم می‌شود تا سلول‌های بنیادی بیشتر و سلول‌های رده‌های مختلف را به وجود آورد. یک سلول بنیادی خونساز مغز استخوان می‌تواند سلول‌های رده لنفاوی، میلوئیدی و اریتروسیتی را تولید کند.

Hematopoietic Stem cell transplantation. انتقال سلول‌های بنیادی خونساز که از خون یا مغز استخوان گرفته شده‌اند؛ این امر از نظر بالینی برای درمان اختلالات هماتوپوئیتیک و یا لنفوپوئیتیک و نیز بیماری‌های بدخیم انجام گرفته و در آزمایشات ایمونولوژیک مختلف در حیوانات هم مورد استفاده قرار می‌گیرد.

High endothelial venules (HEVs). وریدچه‌های تخصص یافته‌ای که جایگاه‌های خروج لنفوسیت‌ها از رگ‌های خونی به درون استرومای بافت‌های لنفاوی ثانویه هستند. HEV‌ها به وسیله سلول‌های اندوتلیال درشتی پوشیده شده‌اند که به درون مجرای رگ امتداد یافته و مولکول‌های چسبان خاصی را بروز می‌دهند که در اتصال به سلول‌های بکر و سلول‌های خاطره‌ای B و T شرکت می‌کنند.

Hinge region. ناحیه‌ای از زنجیره‌های سنگین Ig بین دو دومن ثابت اول که کنفورماسیون‌های متعددی به خود می‌گیرند و باعث می‌شوند تا جهت‌گیری دو ناحیه اتصال به آنتی‌ژن از انعطاف‌پذیری برخوردار باشد. به دلیل وجود ناحیه لولا، هر مولکول آنتی‌بادی می‌تواند به طور هم زمان به دو اپی‌توپی متصل شود که در فاصله مناسبی از همدیگر قرار دارند.

Histamine. آمین بیورنی که در گرانول‌های ماست سل‌ها ذخیره می‌شود و یکی از میانجی‌های مهم ازدیاد حساسیت زودرس می‌باشد. هیستامین به پذیرنده‌های اختصاصی در بافت‌های مختلف متصل می‌شود و باعث افزایش نفوذپذیری رگ‌ها و انقباض عضلات صاف برونش‌ها و روده می‌گردد.

[MHC complex] را نیز ببینید).

**Humanized antibody.** آنتی‌بادی مونوکلونال کدشده توسط

یک ژن هیبرید نو ترکیب که از نواحی اتصال‌یابنده به آنتی‌ژن یک آنتی‌بادی مونوکلونال موشی و ناحیه ثابت آنتی‌بادی انسانی تشکیل شده است. آنتی‌بادی‌های انسانی شده کمتر از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی پاسخ ضد آنتی‌بادی را در انسان تحریک می‌کنند؛ و از نظر بالینی در درمان تومورها و رد پیوند به کار می‌روند.

**Humoral immunity.** نوعی پاسخ ایمنی آدپتیو که توسط آنتی‌بادی‌های تولیدشده به وسیله لنفوسیت‌های B ایجاد می‌شود. ایمنی هومورال مکانیسم دفاعی اصلی بر علیه میکروب‌های خارج سلولی و سموم آنها می‌باشد.

**Hybridoma.** رده سلولی که بر اثر ادغام سلولی یا هیبریدزاسیون سلول سوماتیک بین یک لنفوسیت طبیعی و یک رده توموری لنفوسیتی فن‌اناپذیر حاصل می‌شود. هیبریدوماهای سلول B که بر اثر امتزاج سلول‌های B طبیعی دارای یک ویژگی آنتی‌ژنی مشخص با رده سلول میلوپلاسمایی به دست می‌آیند، برای تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مورد استفاده قرار می‌گیرند. هیبریدوماهای سلول T که بر اثر ادغام سلول T طبیعی دارای ویژگی مشخص با یک رده توموری سلول T حاصل می‌شوند، کاربرد وسیعی در تحقیقات دارند.

**Hyperacute rejection.** نوعی رد آلوگرافت یا زئوگرافت که در عرض چند دقیقه تا چند ساعت پس از پیوند آغاز می‌شود و با انسداد ترومبوتیک رگ‌های پیوند مشخص می‌گردد. رد فوق حاد توسط آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده موجود در گردش خون میزبان ایجاد می‌شود که به آنتی‌ژن‌های اندوتلیال‌دهنده نظیر آنتی‌ژن‌های گروه خونی یا مولکول‌های MHC اتصال یافته و سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند.

**Hypersensitivity diseases.** بیماری‌های ایجادشده به وسیله پاسخ‌های ایمنی را گویند. بیماری‌های ازدیاد حساسیت عبارتند از: بیماری‌های خودایمنی که در آنها پاسخ‌های ایمنی بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی به وجود می‌آیند و نیز بیماری‌هایی که ناشی از پاسخ‌های کنترل‌نشده یا تشدید یافته بر علیه آنتی‌ژن‌های بیگانه

مانند میکروب‌ها و آلرژن‌ها هستند. آسیب بافتی در بیماری‌های ازدیاد حساسیت از همان مکانیسم‌های اجرائی ناشی می‌شود که سیستم ایمنی از آنها جهت محافظت بر علیه میکروب‌ها استفاده می‌کند.

**Hypervariable region.** قطعات کوتاهی به طول تقریبی ۱۰ اسید آمینه در نواحی متغیر پروتئین‌های آنتی‌بادی یا TCR که ساختمان‌های حلقوی جهت تماس با آنتی‌ژن تشکیل می‌دهند. سه حلقه بسیار متغیر که CDR نیز نامیده می‌شوند، در هر زنجیره سنگین و زنجیره سبک آنتی‌بادی و همچنین هر یک از زنجیره‌های TCR وجود دارند. بیشترین تفاوت بین آنتی‌بادی‌ها یا TCR‌های مختلف در این حلقه‌ها واقع شده‌اند (همچنین آنها را **complementary determining region [CDR]** می‌نامند).

**Idiotype.** خصوصیت گروهی از آنتی‌بادی یا TCR‌ها که با داشتن یک ایدیوتوپ خاص مشترک مشخص می‌گردد یعنی آنتی‌بادی‌هایی که ایدیوتوپ خاصی را به صورت مشترک دارند، متعلق به یک ایدیوتایپ هستند. همچنین ایدیوتایپ برای توصیف مجموعه‌ای از ایدیوتوپ‌های موجود در یک مولکول Ig به کار می‌رود و اغلب به صورت هم معنی با ایدیوتوپ در نظر گرفته می‌شود.

**Igα and Igβ.** پروتئین‌هایی که برای بروز سطحی و اعمال انتقال سیگنال Ig غشائی بر سطح سلول‌های B مورد نیاز هستند. جفت‌های Igα و Igβ از طریق پیوند دی‌سولفیدی به همدیگر و از طریق پیوندهای غیر کووالان به دم‌سیتوپلاسمی Ig غشائی متصل می‌شوند و کمپلکس BCR را به وجود می‌آورند. دومن‌های سیتوپلاسمی Igα و Igβ دارای ITAM‌ها هستند که در وقایع اولیه انتقال سیگنال در جریان فعال شدن سلول‌های B توسط آنتی‌ژن دخالت دارند.

**IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra).** مهارکننده طبیعی IL-1 که توسط فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای تولید می‌شود و از نظر ساختمانی به IL-1 شباهت دارد و به همان پذیرنده‌ها نیز متصل می‌شود ولی از نظر بیولوژیکی غیر فعال است. از IL-1Ra به عنوان دارویی برای درمان سندرم‌های خودالتهابی که به علت عدم



کلیه شود. رسوب سیستمیک کمپلکس‌های ایمنی در دیواره شریان‌ها باعث ترومبوز و آسیب ایسکمیک در اندام‌های مختلف می‌گردد.

**Immune deviation**. تبدیل پاسخ سلول‌های T که با تولید دسته‌ای از سایتوکاین‌ها همراه می‌باشد نظیر سایتوکاین‌های  $TH1$  که عملکردهای التهابی ماکروفاژها را تحریک می‌کنند، به پاسخی که با تولید سایر سایتوکاین‌ها همراه می‌باشد نظیر سایتوکاین‌های  $TH2$  که پاسخ‌های ضد التهابی ماکروفاژها را فعال می‌کند، انحراف ایمنی نامیده می‌شود.

**Immune inflammation**. التهابی که ناشی از پاسخ ایمنی آداپتیو در برابر یک آنتی‌ژن می‌باشد. ارتشاح سلولی در محل التهاب می‌تواند شامل سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی نظیر نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها باشد که در نتیجه عملکرد سایتوکاین‌های سلول T به موضع فراخوانده شده‌اند.

**Immune response**. پاسخ جامع و هماهنگ یک فرد در برابر ورود مواد بیگانه که به وسیله سلول‌ها و مولکول‌های سیستم ایمنی ایجاد می‌شود.

**Immune response (Ir) genes**. این ژن‌ها ابتدا در نژادهای خالص جوندگان به عنوان ژن‌هایی معرفی شدند که به صورت مندلی غالب به ارث می‌رسیدند و توانایی حیوانات در تولید آنتی‌بادی بر علیه پلی‌پپتیدهای صناعی ساده را کنترل می‌کردند. اکنون می‌دانیم که ژن‌های Ir، ژن‌های پلی‌مورفیک MHC کلاس II هستند که مولکول‌های اتصال‌یابنده به پپتیدی را کد می‌کنند که برای فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و در نتیجه پاسخ‌های وابسته به سلول T یاریگر در سلول‌های B (آنتی‌بادی‌سازی) در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی مورد نیاز هستند.

**Immune surveillance**. عقیده‌ای است مبنی بر این که وظیفه فیزیولوژیک سیستم ایمنی شناسایی و انهدام کلون‌های سلول‌های تغییر شکل یافته پیش از رشد آنها به صورت تومور و نیز نابودسازی تومورهای تشکیل شده می‌باشد. اصطلاح **مراقبت ایمنی** را گاهی به صورت کلی‌تر برای توصیف عملکرد لنفوسیت‌های T در شناسایی و انهدام هر سلولی به کار می‌برند که ممکن

تنظیم تولید IL-1 ایجاد می‌شوند، استفاده می‌شود. **Immature B lymphocyte**. سلول B،  $IgM^+$   $IgD^-$  غشائی که به تازگی از پیش‌سازهای مغز استخوان مشتق شده است، در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها تکثیر یا تمایز پیدا نمی‌کند ولی ممکن است دستخوش مرگ آپوپتوتیک یا بی‌پاسخی عملکردی شود. این خصوصیت نقش مهمی در گزینش منفی آن دسته از سلول‌های B دارد که برای آنتی‌ژن‌های خودی در مغز استخوان ویژگی دارند.

**Immediate hypersensitivity**. نوعی واکنش ایمنی که مسئول ایجاد بیماری‌های آلرژیک است که با واسطه فعال شدن ماست‌سل‌های بافتی پوشیده شده با  $IgE$  توسط آنتی‌ژن ایجاد می‌گردد. ماست‌سل‌ها میانجی‌هایی آزاد می‌کنند که باعث افزایش نفوذپذیری رگ‌ها، اتساع عروقی، انقباض عضلات صاف برونشی و احشائی و التهاب موضعی می‌گردند.

**Immune complex**. کمپلکس چند مولکولی متشکل از مولکول‌های آنتی‌بادی به همراه آنتی‌ژن اتصال یافته. چون هر مولکول آنتی‌بادی حداقل دو ناحیه اتصال به آنتی‌ژن دارد و بسیاری از آنتی‌ژن‌ها چندظرفیتی هستند، در نتیجه اندازه کمپلکس‌های ایمنی می‌تواند بسیار متغیر باشد. کمپلکس‌های ایمنی مکانیسم‌های اجرائی ایمنی هومورال نظیر مسیر کلاسیک کمپلمان و فعال شدن فاگوسیت‌ها با واسطه پذیرنده  $Fc$  را فعال می‌نمایند. رسوب کمپلکس‌های ایمنی در گردش در دیواره رگ‌های خونی یا گلوبمرول‌های کلیوی می‌تواند منجر به التهاب و بیماری گردد.

**Immune complex disease**. بیماری التهابی که به علت رسوب کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در دیواره رگ‌های خونی به وجود می‌آید و منجر به فعال شدن موضعی کمپلمان و فراخوانی فاگوسیت‌ها می‌شود. علت تشکیل کمپلکس‌های ایمنی می‌تواند تولید بیش از حد آنتی‌بادی‌ها در برابر آنتی‌ژن‌های میکروبی یا تولید اتوآنتی‌بادی در زمینه یک بیماری خودایمن نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک باشد. رسوب کمپلکس‌های ایمنی در غشاهای پایه مویرگ‌های خاصی از گلوبمرول‌های کلیوی می‌تواند سبب گلوبرونفریت و اختلال عملکرد

است الزاماً سلول توموری نباشد ولی آنتی‌ژن‌های بیگانه (نظیر میکروبی) را بروز دهد.

**Immune system** مولکول‌ها، سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌هایی که هماهنگ با همدیگر عمل می‌کنند تا باعث برقراری ایمنی یا محافظت بر علیه ارگانیسم‌های بیگانه شوند.

**Immunity** حفاظت در برابر بیماری و معمولاً بیماری عفونی را گویند که به وسیلهٔ مجموعه‌ای از مولکول‌ها، سلول‌ها و بافت‌هایی که در مجموع سیستم ایمنی نامیده می‌شوند، برقرار می‌گردد. به بیان وسیع‌تر، ایمنی به توانایی پاسخ‌دهی در برابر مواد بیگانه شامل میکروب‌ها یا مولکول‌ها اطلاق می‌شود.

**Immunoblot** تکنیک تجزیه‌ای که در آن آنتی‌بادی‌ها برای تشخیص وجود یک آنتی‌ژن اتصال یافته (یعنی بلات شده) به یک ماتریکس جامد نظیر کاغذ صافی به کار می‌رود (وسترن بلات نیز نامیده می‌شود).

**Immunodeficiency** نقص ایمنی اکتسابی و مادرزادی را ببینید.

**Immunodominant epitope** توالی اسید آمینه‌ای خطی از یک آنتی‌ژن پروتئینی چند شاخصی که اکثر سلول‌های T پاسخ‌دهنده در یک فرد برای آن ویژگی دارند. اپی‌توپ‌های غالب ایمنی همان پپتیدهایی هستند که بر اثر تجزیهٔ پروتئولیتیک در درون APC‌ها تولید شده و با تمایل شدید به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند و سلول‌های T را تحریک می‌نمایند.

**Immunofluorescence** تکنیکی که در آن یک مولکول را توسط آنتی‌بادی نشان‌دار با یک پروب فلورسانس شناسائی می‌کنند. برای نمونه، در میکروسکوپ ایمنو فلورسانس می‌توان سلول‌های بارزکنندهٔ یک آنتی‌ژن سطحی خاص را با آنتی‌بادی اختصاصی کوئزوگه با فلورسانس رنگ آمیزی کرد و سپس با استفاده از میکروسکوپ فلورسانس مشاهده نمود.

**Immunogen** آنتی‌ژنی که پاسخ ایمنی ایجاد می‌کند. تمام آنتی‌ژن‌ها، ایمونوژن نیستند. برای نمونه، ترکیبات با وزن مولکولی پائین پاسخ ایمنی را تحریک نمی‌کنند مگر اینکه به ماکرومولکول‌ها (حامل) متصل شوند.

**Immunoglobulin (Ig)** مترادف آنتی‌بادی می‌باشد (به **Antibody** نگاه کنید).

**Immunoglobulin domain** موتیف ساختاری گروهی سه‌بعدی که در بسیاری از پروتئین‌های سیستم ایمنی شامل Ig‌ها، TCR‌ها و مولکول‌های MHC یافت می‌شوند. دومن‌های Ig تقریباً ۱۱۰ اسید آمینه طول دارند، دارای یک پیوند دی‌سولفیدی داخلی و دو لایهٔ صفحهٔ چین خوردهٔ  $\beta$  هستند که هر لایه از سه تا پنج رشته زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی موازی معکوس تشکیل شده است. دومن‌های Ig را بر اساس شباهت آنها به دومن‌های V یا C، Ig به صورت شبه V یا شبه C طبقه‌بندی می‌کنند.

**Immunoglobulin heavy chain** یکی از دو نوع زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی یک مولکول آنتی‌بادی. واحد ساختمانی اساسی هر آنتی‌بادی عبارت از دو زنجیرهٔ سنگین یکسان با پیوندی دی‌سولفیدی بین زنجیره‌ای و دو زنجیرهٔ سبک یکسان می‌باشد. هر زنجیرهٔ سنگین از یک دومن متغیر Ig (V) و سه یا چهار دومن ثابت Ig (C) تشکیل یافته است. ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی یعنی IgD، IgM، IgE، IgA، IgG بر اساس تفاوت‌های ساختمانی در نواحی ثابت زنجیرهٔ سنگین آنها از همدیگر تشخیص داده می‌شوند. نواحی ثابت زنجیرهٔ سنگین اعمال اجرایی نظیر فعال نمودن کمپلمان یا اتصال به فاگوسیت‌ها را نیز میانجیگری می‌کنند.

**Immunoglobulin light chain** یکی از دو نوع زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی یک مولکول آنتی‌بادی. واحد ساختمانی اساسی هر آنتی‌بادی عبارت از دو زنجیرهٔ سبک یکسان است که هر یک از آنها از طریق پیوند دی‌سولفیدی به یکی از دو زنجیرهٔ سنگین یکسان متصل می‌شوند. هر زنجیرهٔ سبک از یک دومن متغیر Ig (V) و یک دومن ثابت Ig (C) تشکیل یافته است. دو ایزوتایپ زنجیرهٔ سبک به نام‌های  $\kappa$  و  $\lambda$  وجود دارند که اعمال یکسانی انجام می‌دهند. تقریباً ۶۰٪ آنتی‌بادی‌های انسانی دارای زنجیره‌های سبک  $\kappa$  و ۴۰٪ دارای زنجیره‌های سبک  $\lambda$  هستند.

**Immunoglobulin superfamily** خانوادهٔ بزرگی از پروتئین‌ها که دارای یک موتیف ساختاری گروهی به نام دومن Ig یا چین Ig هستند که در ابتدا در آنتی‌بادی‌ها شناخته شده است. بسیاری از پروتئین‌های مهم در

می‌توان آن را با میکروسکوپ نوری مشاهده کرد. **Immunoprecipitation**. تکنیکی که برای جداسازی یک مولکول از محلول به کار می‌رود و برای این منظور مولکول را به آنتی‌بادی متصل می‌کنند و سپس کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌بادی را از طریق رسوب دادن با آنتی - آنتی‌بادی دوم یا متصل کردن آنتی‌بادی اول به ذره یا دانه نامحلول، به صورت غیر محلول در می‌آورند.

**Immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM)**. موتیف پروتئینی محافظت شده که شامل دو کپی از توالی تایروزین -X-X- لوسین می‌باشد (X هر اسید آمینه‌ای می‌تواند باشد) که در انتهای سیتوپلاسمی پروتئین‌های غشائی مختلف در سیستم ایمنی یافت می‌شوند و در انتقال سیگنال نقش دارند. ITAMها در پروتئین‌های  $\zeta$  و CD3 کمپلکس TCR، پروتئین‌های  $\alpha$  و  $\beta$  Ig کمپلکس BCR و پذیرنده‌های Ig Fc متعددی یافت می‌شوند. زمانی که این پذیرنده‌ها به لیگاندهای خود اتصال می‌یابند، واحدهای تایروزین در ITAMها فسفریله شده و جایگاه‌های اتصال برای سایر مولکول‌ها فراهم می‌کنند تا باعث تقویت مسیرهای انتقال سیگنال فعال‌کننده سلول شوند.

**Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif (ITIM)**. موتیفی متشکل از شش اسید آمینه (ایزولوسین -X- تایروزین -X- لوسین) که در انتهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های مهارتی مختلف در سیستم ایمنی یافت می‌شوند نظیر Fc $\gamma$ RIIB در سلول‌های B و پذیرنده‌های شبه - Ig سلول کشنده (KIR) در سلول‌های NK. زمانی که این پذیرنده‌ها به لیگاندهای خود متصل می‌شوند، ITIMها در واحدهای تایروزین خود فسفریله شده و جایگاه اتصال برای پروتئین تایروزین فسفاتازها فراهم می‌کنند که به نوبه خود باعث مهار سایر مسیرهای انتقال سیگنال می‌شوند. **Immunosuppression**. مهار یک یا چندین جزء سیستم ایمنی آداپتیو یا ذاتی که به علت بیماری زمینه‌ای حاصل می‌شود یا توسط داروهای به کار رفته جهت پیشگیری یا درمان رد پیوند یا بیماری خودایمنی القاء می‌گردد. داروی سرکوبگر ایمنی که کاربرد وسیعی دارد، سایکلواسپورین است که تولید سایتوکاین توسط سلول‌های T را مهار

سیستم ایمنی مانند آنتی‌بادی‌ها، TCRها، مولکول‌های MHC، CD4 و CD8 از اعضای این ابرخانواده هستند. **Immunohistochemistry**. تکنیکی که برای تشخیص وجود یک آنتی‌ژن در برش‌های بافتی هیستولوژیک به کار می‌رود و در آن از آنتی‌بادی اتصال یافته به آنزیم که برای آن آنتی‌ژن ویژگی دارد، استفاده به عمل می‌آید. آنزیم سوبسترای بی‌رنگ را به ماده رنگی غیر محلولی تبدیل می‌کند که در محل حضور آنتی‌بادی و در نتیجه آنتی‌ژن رسوب می‌نماید. محل رسوب ماده رنگی و در نتیجه محل حضور آنتی‌ژن در برش بافتی با استفاده از میکروسکوپ نوری معمولی مورد بررسی قرار می‌گیرد. ایمنوهِیستوشیمی تکنیک متداولی در آسیب‌شناسی تشخیصی و زمینه‌های مختلف تحقیقاتی می‌باشد.

**Immunologic synapse**. مجموعه‌ای از پروتئین‌های غشایی است که در ناحیه‌ای در مجاورت محل تلاقی سلول T و سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن تجمع می‌یابند و شامل کمپلکس TCR، CD4 یا CD8، پذیرنده‌های کمک محرک و اینترگرین‌های روی سلول T می‌باشند که به کمپلکس کمپلکس پپتید-MHC، کمک محرک‌ها و لیگاندهای اینترگرین روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن متصل می‌گردند. سیناپس ایمنولوژیک برای پاسخ‌های عملکردی دوطرفه بین سلول T و APC و همچنین برای افزایش تحویل محصولات ترشحی سلول‌های T نظیر گرانول‌های CTL به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن هدف آنها ضروری است.

**Immunologic tolerance**. به نگاه کنید.

**Immunologically privileged site**. ناحیه‌ای از بدن که در دسترس پاسخ‌های ایمنی نمی‌باشد یا اساساً این پاسخ‌ها را سرکوب می‌کند. حفره قدامی چشم، بیضه‌ها و مغز نمونه‌هایی از جایگاه‌های امن از نظر ایمنولوژیک هستند.

**Immunoperoxidase technique**. تکنیک ایمنوهِیستوشیمیایی رایجی که در آن یک آنتی‌بادی اتصال یافته به horseradish peroxidase جهت تشخیص وجود یک آنتی‌ژن در برش بافتی به کار می‌رود. آنزیم پراکسیداز سوبسترای بی‌رنگ را به محصول قهوه‌ای رنگ نامحلولی تبدیل می‌کند که



می‌کند.

**Immunotherapy.** درمان یک بیماری با عوامل درمانی که باعث تقویت پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. به عنوان مثال، ایمونوتراپی سرطان از طریق تقویت پاسخ‌های ایمنی فعال در برابر آنتی‌ژن‌های توموری یا تجویز آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T ضد تومور به منظور ایجاد ایمنی پاسیو صورت می‌پذیرد.

**Immunotoxins.** عوامل واکنشگری که در درمان سرطان به کار می‌روند و از کونژوگه‌های کووالان یک سم سلولی قوی نظیر ریسین یا سم دیفتری با آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌هایی که بر سطح سلول‌های توموری بروز می‌کنند، تشکیل یافته‌اند. امید است که چنین واکنشگرهائی بتوانند سلول‌های توموری را به طور اختصاصی مورد هدف قرار داده و بکشند بدون اینکه آسیبی به سلول‌های طبیعی برسانند ولی هنوز ایمونوتوکسین‌های مطمئن و مؤثری یافت نشده‌اند.

**Inbred mouse strain.** نژادی از موش‌ها که بر اثر آمیزش متوالی فرزندان حاصل می‌شوند و با هموزایگوت بودن در هر لوکوس ژنتیکی مشخص می‌گردند. هر یک از موش‌های یک نژاد خالص از نظر ژنتیکی با سایر موش‌های همان نژاد یکسان می‌باشد (همزن).

**Indirect antigen presentation (or indirect allorecognition).** در ایمونولوژی پیوند، مسیری برای عرضه مولکول‌های MHC دهنده (آلوزن) توسط APC‌های گیرنده که از همان مکانیسم‌های عرضه پروتئین‌های میکروبی استفاده می‌کند. پروتئین‌های MHC آلوزن توسط APC‌های حرفه‌ای گیرنده پردازش شده و پپتیدهای حاصل در کنار مولکول‌های MHC گیرنده (خودی) به سلول‌های T میزبان عرضه می‌شوند. برخلاف عرضه غیرمستقیم آنتی‌ژن، در عرضه مستقیم آنتی‌ژن‌ها مولکول‌های MHC آلوزن پردازش نشده بر سطح سلول‌های پیوندی توسط سلول‌های T گیرنده مورد شناسایی قرار می‌گیرند.

**Inflammasome.** یک کمپلکس چند پروتئینی در سیتوزول فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، سلول‌های دندریتیک و سایر انواع سلول‌ها که به صورت پروتئولیتیک باعث تشکیل فرم فعال IL-1B از یک پیش‌ساز غیرفعال

Pro-IL1B می‌شود. تشکیل کمپلکس اینفلامازوم یک نوع که شامل NLRP3 (یک پذیرنده شناسایی کننده الگو شبه NOD)، آداپتور (apoptosis associated speck like protein containing a CARD domain) و پروکاسپاز - ۱ است توسط انواع محصولات میکروبی، مولکول‌های وابسته به آسیب سلولی و کریستال‌ها القاء می‌شود.

**Inflammation.** واکنش پیچیده سیستم ایمنی ذاتی در بافت‌های رگ‌دار که شامل تجمع و فعال شدن لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمائی در محل عفونت، یا آسیب سلولی می‌باشد. التهاب با تغییرات در رگ‌های خونی آغاز می‌شود که فراخوانی لکوسیت‌ها را افزایش می‌دهند. پاسخ‌های ایمنی آداپتیو موضعی می‌توانند التهاب را تشدید کنند. اگرچه التهاب در کنترل عفونت‌ها نقش محافظتی دارد و ترمیم بافتی را افزایش می‌دهد، ولی می‌تواند سبب آسیب بافتی و بیماری نیز شود.

**Inflammatory bowel disease (IBD).** گروهی از بیماری‌ها شامل کولیت اولسراتیو و بیماری کرون که با التهاب مزمن دستگاه معدی - روده‌ای مشخص می‌شوند. اتیولوژی IBD ناشناخته است ولی برخی شواهد نشان می‌دهند که احتمالاً مکانیسم‌های ایمنی دخالت دارند. IBD در موش‌های حذف ژن شده فاقد IL-2، IL-10 یا زنجیره  $\alpha$  TCR بروز می‌کند.

**Innate immunity.** محافظت در برابر عفونت که متکی بر مکانیسم‌هایی است که پیش از بروز عفونت وجود دارند، قادر به پاسخ‌دهی سریع در برابر میکروب‌ها هستند و در برابر عفونت‌های مکرر به طریق کاملاً مشابهی عمل می‌کنند. سیستم ایمنی ذاتی شامل سدهای اپی‌تلیال، سلول‌های فاگوسیتی (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها)، سلول‌های NK، سیستم کمپلمان و سایتوکاین‌هایی می‌باشد که به طور عمده توسط دندریتیک سل‌ها و فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای ساخته می‌شوند و بسیاری از اعمال سلول‌های ایمنی ذاتی را تنظیم و هماهنگ می‌نمایند.

**Innate lymphoid cells (ILCs).** سلول‌هایی که از اجداد مشترک لنفوئیدی در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و مورفولوژی لنفوسیتی دارند و عملکردی مشابه سلول‌های

سایتوکاین‌ها با یک پسوند عددی به ترتیب زمان کشف و خصوصیات مولکولی نامگذاری شده‌اند (برای مثال اینترلوکین - ۱، اینترلوکین ۲). برخی سایتوکاین‌ها ابتدا براساس فعالیت‌های بیولوژیکشان نامگذاری شده و عنوان اینترلوکین را ندارند.

**Intracellular bacterium**. باکتری که در درون سلول‌ها و معمولاً در اندوزوم‌ها زنده مانده و یا تکثیر پیدا می‌کند. روند دفاعی اصلی بر علیه باکتری‌های درون سلولی نظیر مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، ایمنی با واسطه سلول T می‌باشد.

**Intraepithelial lymphocytes**. لنفوسیت‌های T که در اپیدرم پوست و اپی‌تلیوم‌های مخاطی یافت می‌شوند و معمولاً تنوع محدودی در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی خود دارند. تعدادی از این لنفوسیت‌ها که سلول‌های NKT نامتغیر نامیده می‌شوند ممکن است فرآورده‌های میکروبی نظیر گلیکولیپیدها را همراه با مولکول‌های غیر پلی‌مورفیک شبه MHC کلاس I شناسایی کنند. و برخی دیگر، سلول‌های  $\gamma\delta$  نامیده می‌شوند که آنتی‌ژن‌های غیرپپتیدی گوناگونی که به مولکول‌های MHC متصل نمی‌شوند را شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی به عنوان سلول‌های مجری ایمنی ذاتی در نظر گرفته می‌شوند و با ترشح سایتوکاین‌ها، فعال کردن فاگوسیت‌ها و کشتن سلول‌های آلوده در دفاع میزبان وارد عمل می‌گردند.

**Invariant chain (I<sub>i</sub>)**. پروتئین غیر پلی‌مورفیکی که به مولکول‌های MHC کلاس II تازه ساخته شده در شبکه اندوپلاسمی متصل می‌شود. زنجیره ثابت از قرارگرفتن پپتیدهای موجود در شبکه اندوپلاسمی در شکاف اتصالی پپتید MHC کلاس II جلوگیری می‌کند و در نتیجه چنین پپتیدهایی تنها به مولکول‌های کلاس I متصل می‌شوند. زنجیره ثابت، چین‌خوردن و تشکیل مولکول‌های کلاس II را نیز تحریک می‌کند و مولکول‌های کلاس II تازه تشکیل شده را به طرف ساختمان تخصص یافته اندوزومی یعنی MIIC هدایت می‌نماید تا اتصال پپتیدها صورت پذیرد.

**Isotype**. یکی از پنج نوع آنتی‌بادی که با وجود پنج نوع زنجیره سنگین مختلف مشخص می‌شوند.

T از خود نشان می‌دهند اما TCR را بیان نمی‌کنند. سلول‌های کشته‌شده طبیعی نوعی ILC با عملکرد مشابه لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک می‌باشند. سه زیرمجموعه از سلول‌های لنفوئیدی ذاتی یاریگر به نام‌های ILC1، ILC2 و ILC3 وجود دارد که سایتوکاین تولید می‌کند و فاکتورهای نسخه‌برداری متفاوتی بیان می‌کنند که آنالوگ  $Th1$ ،  $Th2$  و  $Th17$  از زیرمجموعه‌های لنفوسیت‌های  $CD4^+$  T مجری می‌باشد.

**Integrins**. پروتئین‌های هتروداIMER سطح سلولی که وظیفه اصلی آنها چسباندن سلول‌ها به سایر سلول‌ها، یا به ماتریکس خارج سلولی می‌باشد. اینتگرین‌ها در واکنش متقابل سلول T با APC‌ها و نیز مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به درون بافت‌ها نقش مهمی دارند. فعالیت حاصل از اتصال اینتگرین‌های لکوسیتی به لیگاندشان وابسته به سیگنال‌های القاء شده توسط اتصال کموکاین‌ها به پذیرنده‌هایشان می‌باشد. دو اینتگرین مهم در سیستم ایمنی VLA-4 (very late antigen 4) و LFA-1 (Leukocyte function-associated antigen-1) می‌باشد.

**Interferon regulatory factors (IRFs)**. خانواده‌ای از فاکتورهای نسخه‌برداری فعال شده توسط القاء شدن که در بیان ژن‌های التهابی و ضد ویروسی دارای اهمیت هستند. برای مثال IRFs توسط سیگنال‌های TLR فعال شده و بیان اینترفرون‌های نوع I را تنظیم می‌کند که سایتوکاین‌هایی هستند که سلول‌ها را از عفونت‌های ویروسی حفاظت می‌نمایند.

**Interferons**. زیر دسته‌ای از سایتوکاین‌ها که ابتدا به دلیل توانایی تداخل با عفونت‌های ویروسی نامگذاری شده‌اند اما دارای عملکردهای تنظیم‌کنندگی ایمنی با اهمیت دیگری نیز هستند. اینترفرون‌های نوع I شامل اینترفرون -  $\alpha$  و اینترفرون -  $\beta$  هستند که عملکرد اصلی آنها ممانعت از همانندسازی ویروس در سلول‌ها می‌باشد، اینترفرون نوع II که اینترفرون گاما نیز نامیده می‌شود ماکروفاژها و سایر سلول‌ها را فعال می‌کند (ضمیمه II را ببینید).

**Interleukins**. هر کدام از اعضای مجموعه بزرگ

می‌شوند. DNA بازآرایی شده VDJ، انتهای کربوکسی نواحی V پذیرنده آنتی ژنی شامل سومین نواحی بسیار متغیر (CDR) را کد می‌نماید. استفاده تصادفی از قطعات J مختلف در ایجاد تنوع در گنجینه پذیرنده آنتی ژنی مشارکت می‌کند.

Junctional diversity، تنوع در گنجینه‌های آنتی بادی و TCR که ناشی از اضافه شدن یا حذف شدن تصادفی توالی‌های نوکلئوتیدی در محل اتصال بین قطعات ژنی V، D و J می‌باشد.

Kaposi sarcoma. تومور بدخیم سلول‌های عروقی که غالباً در بیماران مبتلا به ایدز دیده می‌شود. سارکوم کاپوزی با عفونت توسط هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی (هرپس ویروس ۸ انسانی) در ارتباط می‌باشد.

Killer cell Ig-like receptors (KIRs). پذیرنده‌های سطحی سلول‌های NK از ابرخانواده Ig که آللهای HLA-A، HLA-B و HLA-C از مولکول‌های MHC کلاس I را شناسایی می‌کنند. تعدادی از KIRها دارای انتهاهای سیتوپلاسمی حاوی ITIMها جهت انتقال سیگنال هستند که سیگنال مهاری ارسال می‌کنند و سبب غیرفعال شدن سلولهای NK می‌شوند. تعدادی از اعضای خانواده KIR انتهاهای سیتوپلاسمی کوتاه و فاقد ITIMها را دارند و به عنوان پذیرنده‌های فعال سازی عمل می‌کنند.

Knockout mouse. موشی که در آن یک یا چندین ژن هدف، تخریب شده است که از تکنیک نو ترکیبی هومولوگ برای ایجاد آنها استفاده می‌شود. موش‌های حذف ژن شده فاقد ژن‌های عملکردی کدکننده سایتوکاین‌ها، پذیرنده‌های سطحی سلول، مولکول‌های انتقال دهنده سیگنال و فاکتورهای نسخه برداری اطلاعات وسیعی را در مورد نقش این مولکول‌ها در سیستم ایمنی فراهم آورده‌اند.

Lamina propria. لایه‌ای از بافت مخاطی است زیر اپی‌تلیوم بافت‌های مخاطی مانند روده‌ها و راه‌های هوایی، جایی که سلول‌های دندریتیک، ماست سل‌ها و ماکروفاژها پاسخ‌های ایمنی علیه پاتوژن‌های مهاجم را میانجیگری می‌کنند.

Langerhans cells. سلول‌های دندریتی نابالغی که به

ایزوتایپ‌های آنتی بادی شامل IgA، IgG، IgD، IgM و IgE هستند و هر ایزوتایپ اعمال اجرائی متفاوتی انجام می‌دهد. تفاوت‌های ساختمانی جزئی‌تر، زیر انواع مختلف IgA و IgG را مشخص می‌کنند.

Joining chain. پلی‌پپتید کوچکی که از طریق پیوندهای دی‌سولفیدی به قطعات انتهایی آنتی بادی‌های IgM و IgA مولتی‌مر متصل می‌شود و با انتقال این ایمونوگلوبولین‌ها از میان سلول‌های اپی‌تلیال در ارتباط است.

JAK-STAT signaling pathway. مسیر انتقال سیگنالی که با اتصال سایتوکاین به پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I و نوع II آغاز می‌شود. این مسیر به ترتیب شامل مراحل زیر می‌باشد: فعال شدن تایروزین کینازهای مرتبط با پذیرنده به نام کیناز جانوس (JAK)، فسفریلاسیون واحدهای تایروزین در انتهاهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های سایتوکاینی با واسطه JAK، اتصال انتقال دهنده‌های سیگنال و فعال کننده‌های نسخه برداری (STATs) به زنجیره‌های فسفریله شده پذیرنده، فسفریلاسیون STATهای اتصال یافته در واحدهای تایروزین توسط JAK، تشکیل دایمر از STATها و انتقال آنها به هسته، و اتصال STAT به نواحی تنظیمی ژن‌های هدف و فعال نمودن نسخه برداری از آن ژن‌ها.

Janus kinases (JAKs). خانواده‌ای از تایروزین کینازها که به انتهاهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های سایتوکاینی مختلف شامل پذیرنده‌های IL-2، IL-4، IL-6، IFN- $\gamma$ ، IL-12 و غیره متصل می‌شوند. در پاسخ به اتصال سایتوکاین و دایمریزه شدن پذیرنده، JAKها پذیرنده‌های سایتوکاینی را فسفریله می‌کنند تا امکان اتصال STATها فراهم گردد و سپس JAKها باعث فسفریله شدن و در نتیجه فعال شدن STATها می‌شوند. کینازهای JAK مختلف به پذیرنده‌های سایتوکاینی متفاوتی اتصال می‌یابند.

Joining (J) segments. توالی‌های کدکننده کوتاهی بین قطعات ژنی متغیر (V) و ثابت (C) در تمام لوکوس‌های Ig و TCR؛ که در جریان تکامل لنفوسیت‌ها همراه با قطعات D دستخوش نو ترکیبی سوماتیک با قطعات V



اجرائی سایتوکاین‌های متعدد و زیررده‌های سلول‌های T یاریگر تولیدکننده آنها به کار می‌رود. پاسخ‌های  $T_H1$  در برابر لیسمانیا مازور و تولید همزمان  $IFN-\gamma$ ، باعث کنترل عفونت می‌شوند، در حالیکه پاسخ‌های  $T_H2$  همراه با تولید IL-4 منجر به بیماری منتشر کننده می‌گردند.

**Lethal hit**. اصطلاحی است برای توصیف وقایعی که بعد از اتصال CTL به سلول هدف، باعث آسیب غیر قابل برگشت به آن می‌شوند. ضربه مرگ شامل آگزوسیتوز گرانولی CTL، پلیمریزه شدن پرفورین در غشای سلول هدف و ورود یون‌های کلسیم و آنزیم‌های القاءکننده آپوپتوزیس (گرانزایم‌ها) به درون سیتوپلاسم سلول هدف می‌باشد.

**Leukemia**. بدخیمی پیش‌سازهای سلول‌های خونی در مغز استخوان که در جریان آن معمولاً تعداد زیادی از سلول‌های لوسمی در مغز استخوان یافت می‌شوند و اغلب در جریان خون گردش می‌کنند. لوسمی‌های لنفوسیتی از پیش‌سازهای سلول‌های B یا T، لوسمی‌های میلوژن از پیش‌سازهای گرانولوسیتی یا مونوسیتی و لوسمی‌های اریترئیدی از پیش‌سازهای گلبول‌های قرمز خون مشتق می‌شوند.

**Leukocyte adhesion deficiency (LAD)**. گروه نادری از بیماری‌های نقص ایمنی همراه با عوارض عفونی که به دلیل اختلال در بروز مولکول‌های چسبان لکوسیتی که برای فراخوانی فاگوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها به درون بافت‌ها مورد نیاز هستند، به وجود می‌آید. LAD-1 ناشی از موتاسیون در ژن کدکننده پروتئین CD18 می‌باشد که جزئی از  $\beta_2$  اینتگرین‌ها محسوب می‌شود. LAD-2 به دلیل موتاسیون در ژنی که وجود می‌آید که ناقل فوکوز درگیر در ساخت لیگاندهای لکوسیتی برای سلکتین‌های اندوتلیال را کد می‌کند.

**Leukotrienes**. گروهی از میانجی‌های التهابی لیپیدی مشتق از اسید آراشیدونیک که به وسیله مسیر لیپواکسیژناز در بسیاری از سلول‌ها تولید می‌شوند. ماست‌سل‌ها مقادیر فراوانی لکوترین  $C_4$  ( $LTC_4$ ) و فرآورده‌های تجزیه‌ای آن یعنی  $LTD_4$  و  $LTE_4$  را می‌سازند که به پذیرنده‌های اختصاصی بر سطح

صورت شبکه پیوسته‌ای در لایه اپیدرمی پوست یافت می‌شوند و وظیفه اصلی آنها به دام انداختن و انتقال آنتی‌ژن‌های پروتئینی به گره‌های لنفی درناژکننده می‌باشد. سلول‌های لانگرهانس در جریان مهاجرت به گره‌های لنفی، به سلول‌های دندریتیک بالغ تمایز پیدا می‌کنند که می‌توانند به طور مؤثری آنتی‌ژن را به سلول‌های T بکر عرضه نمایند.

**Large granular lymphocyte**. نام دیگر سلول NK که بر اساس ظاهر مرفولوژیک این نوع سلول در خون انتخاب شده است.

**Late-phase reaction**. یکی از اجزاء واکنش ازدیاد حساسیت زودرس که ۲-۴ ساعت پس از دگرانوله شدن ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها آغاز می‌شود و با ارتشاح التهابی ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها مشخص می‌گردد. حملات مکرر این واکنش التهابی مرحله دیررس می‌تواند منجر به آسیب بافتی شود.

**Lck**. تایروزین کیناز غیر پذیرنده‌ای از خانواده Src که به طور غیر کووالان به انتهای سیتوپلاسمی مولکول‌های CD4 و CD8 در سلول‌های T متصل می‌شود و در وقایع انتقال سیگنال اولیه در جریان فعال شدن سلول‌های T توسط آنتی‌ژن شرکت می‌کند. Lck باعث فسفریلاسیون تایروزین در انتهای سیتوپلاسمی پروتئین‌های CD3 و  $\zeta$  کمپلکس TCR می‌شود.

**Lectin pathway of complement activation**. مسیری از فعال شدن کمپلمان که با اتصال پلی‌ساکاریدهای میکروبی به لکتین‌های در گردش نظیر MBL فعال می‌شود. MBL از نظر ساختمانی به C1q شباهت دارد و (همانند C1q) کمپلکس آنزیمی C1r-C1s یا سرین استراز دیگری به نام سرین استراز مرتبط با پروتئین اتصالی مانوز را فعال می‌نماید. بقیه مراحل مسیر لکتین که با تجزیه C4 آغاز می‌شود، با مسیر کلاسیک یکسان است.

**Leishmania**. انگل تک‌یاخته درون سلولی اجباری که ماکروفاژها را آلوده می‌کند و باعث بیماری التهابی مزمن در بسیاری از بافت‌ها می‌شود. عفونت لیسمانیا در موش‌ها به عنوان یک سیستم مدل برای مطالعه اعمال

سلول‌های عضلانی صاف متصل شده و باعث انقباض طولانی مدت برونش‌ها می‌شوند. لکوترین‌ها در پاتولوژی آسم برونشی دخالت می‌کنند.  $LTD_4$ ,  $LTC_4$ ,  $LTE_4$  را در مجموع slow-reacting substance of anaphylaxis می‌نامند.

**Lipopolysaccharide**. مترادف **endotoxin** است.

**Live virus vaccine**. واکسنی که از یک نوع ویروس زنده ولی غیر بیماری‌زا (ضعیف‌شده) تشکیل شده است. ویروس‌های ضعیف‌شده حامل موتاسیون‌هایی هستند که با چرخه زندگی ویروس و یا بیماری‌زایی آن تداخل ایجاد می‌کنند. چون واکسن‌های ویروسی زنده، در واقع سلول‌های میزبان را آلوده می‌نمایند، در نتیجه می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را به طور مؤثری تحریک کنند که برای محافظت بر علیه عفونت ویروسی طبیعی مناسب می‌باشند. یکی از واکسن‌های ویروسی زنده، واکسن ویروس پولیوی سابقین است.

**Lymph node**. اندام‌های کوچک ندولار غنی از لنفوسیت، کپسول‌دار که در طول مجاری لنفاوی در سرتاسر بدن واقع شده‌اند و پاسخ‌های ایمنی آدپتیو در برابر آنتی‌ژن‌های با منشأ لنفی در آنها آغاز می‌گردد. گره‌های لنفی که اندام‌های لنفاوی محیطی یا ثانویه می‌باشند دارای ساختار آناتومیک تخصص یافته‌ای می‌باشند که واکنش متقابل بین سلول‌های B، سلول‌های T و سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و آنتی‌ژن را تنظیم می‌کند تا بالاترین حد پاسخ‌های ایمنی حفاظتی فراهم شود. گره‌های لنفی همچنین عملکرد فیلترینگ را اجرا می‌کنند و باعث به دام افتادن میکروارگانیسم‌ها و سایر عوامل بالقوه خطرناک در مایع بافتی از طریق درناژ لنف به داخل خون می‌شوند.

**Lymphatic system**. سیستمی از رگ‌ها در سرتاسر بدن که مایع بافتی با منشأ خونی به نام لنف را جمع‌آوری می‌کند و از طریق کانال توراسیک به گردش خون باز می‌گرداند. گره‌های لنفی در طول این رگ‌ها پراکنده شده‌اند و آنتی‌ژن‌های موجود در لنف را به دام انداخته و نگاه می‌دارند.

**Lymphocyte homing**. مهاجرت جهت‌دار زیررده‌ای از لنفوسیت‌های در گردش به بافت‌های خاص. لانه‌گزینی

لنفوسیت توسط بیان انتخابی مولکول‌های چسبان اندوتلیال و کموکاین در بافت‌های مختلف تنظیم می‌شود. برای مثال برخی از لنفوسیت‌ها ترجیحاً در مخاط روده لانه‌گزینی می‌کنند که این عمل توسط کموکاین CCL25 و مولکول چسبان اندوتلیال MadCAM تنظیم می‌شود که هر دو در روده بیان شده و به ترتیب به پذیرنده کموکاین CCR9 و اینتگرین  $\alpha_4\beta_1$  روی لنفوسیت‌های لانه‌گزین روده بیان می‌شوند. **Lymphocyte maturation**. فرآیندی که در جریان آن سلول‌های پیش‌ساز چند تانه موجود در مغز استخوان به لنفوسیت‌های B یا T بالغ دست‌نخورده‌ای تکامل پیدا می‌کنند که حامل پذیرنده‌های آنتی‌ژنی بوده و در بافت‌های لنفاوی محیطی جایگزین می‌شوند. این فرآیند در محیط‌های خاص مغز استخوان (برای سلول‌های B) و تیموس (برای سلول‌های T) انجام می‌پذیرد. این فرآیند با تکامل لنفوسیت مترادف می‌باشد.

**Lymphocyte migration**. حرکت لنفوسیت‌ها از جریان خون به درون بافت‌های محیطی را گویند.

**Lymphocyte recirculation**. حرکت پیوسته لنفوسیت‌های بکر از جریان خون به اندام‌های لنفاوی ثانویه و برگشت آنها به خون را گویند.

**Lymphocyte repertoire**. مجموعه کاملی از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و در نتیجه ویژگی‌های آنتی‌ژنی که بر سطح لنفوسیت‌های B و T هر فرد بروز می‌کنند.

**Lymphoid follicle**. ناحیه غنی از سلول B در گره لنفی یا طحال که ناحیه تکثیر و تمایز القاء‌شده توسط آنتی‌ژن در سلول‌های B می‌باشد. در جریان پاسخ‌های سلول B نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی که جزء پاسخ‌های وابسته به سلول T محسوب می‌شوند، مرکز زایگری در درون فولیکول‌ها به وجود می‌آید.

**Lymphoid tissue inducer cells**. یک نوع از سلول‌های لنفوئیدی ذاتی مشتق از سیستم هماتوپوئز که ایجاد گره‌های لنفی و سایر اندام‌های لنفی ثانویه را تحریک می‌کنند، تا حدی به دلیل تولید سایتوکاین‌های لنفوتوکسین -  $\alpha$  و لنفوتوکسین -  $\beta$  (LT $\beta$ )

**Lymphokine**. نام قدیمی سایتوکاین‌ها (میانجی‌های

وسيلة فرآورده‌های میکروبی نظیر اندوتوکسین و سایتوکاین‌های سلول T مانند IFN- $\gamma$  فعال می‌شوند. ماکروفاژهای فعال شده، میکروارگانیسم‌ها را فاگوسیتوز کرده و از بین می‌برند؛ سایتوکاین‌های پیش‌التهابی ترشح می‌کنند و آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T یاریگر عرضه می‌نمایند. ماکروفاژها شامل سلول‌های مشتق شده از مونوسیت‌های گردش خون هستند که به تازگی به موضع التهاب فراخوانده شده‌اند و یا در بافت از سلول‌های پیش‌ساز جنینی خونساز مشتق می‌شوند. ماکروفاژها در بافت‌های مختلف به اشکال مرفولوژیک متفاوتی در می‌آیند نظیر میکروگلیا در سیستم عصبی مرکزی، سلول‌های کوپفر در کبد، ماکروفاژهای آلوئولی در ریه و استئوکلاست‌ها در استخوان.

Major histocompatibility complex (MHC) لوکوس

ژنتیکی بزرگی (بر روی کروموزوم ۶ انسان و کروموزوم ۱۷ موش) که حاوی ژن‌های بسیار پلی‌مورفیک کدکننده مولکول‌های اتصال‌یابنده به پپتیدی می‌باشد که مورد شناسائی لنفوسیت‌های T قرار می‌گیرند. لوکوس MHC شامل ژن‌های کدکننده سایتوکاین‌ها، مولکول‌های درگیر در پردازش آنتی‌ژن و پروتئین‌های کمپلمان نیز می‌باشد.

Major histocompatibility complex (MHC)

molecule. پروتئین غشائی هترودایمی که به وسیله لوکوس MHC کد می‌شود و به عنوان یک مولکول عرضه‌کننده پپتید جهت شناسائی توسط لنفوسیت‌های T عمل می‌کند. دو نوع مولکول MHC با ساختمان متفاوت وجود دارند. مولکول‌های MHC کلاس I بر سطح اکثر سلول‌های هسته‌دار یافت می‌شوند، به پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های سیتوزولی اتصال می‌یابند و به وسیله سلول‌های CD8<sup>+</sup> T مورد شناسائی قرار می‌گیرند. مولکول‌های MHC کلاس II تا حدود زیادی به APC‌های حرفه‌ای محدود هستند، به پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های اندوسیتوز شده، اتصال می‌یابند و توسط سلول‌های CD4<sup>+</sup> T شناسائی می‌شوند.

Mannose-binding lectin (MBL) پروتئین پلاسما

که به واحدهای مانوز در دیواره سلولی باکتری‌ها متصل می‌شود و با تقویت فاگوسیتوز باکتری توسط ماکروفاژها به عنوان یک آپسونین عمل می‌کند. ماکروفاژها دارای

پروتئینی محلول پاسخ‌های ایمنی) که به وسیله لنفوسیت‌ها تولید می‌شوند.

Lymphokine-activated killer (LAK) cells. سلول‌های NK که بر اثر مجاورت با دوزهای بالای IL-2، فعالیت سایتولیتیک شدیدی در برابر سلول‌های توموری از خود نشان می‌دهند. سلول‌های LAK تولیدشده در آزمایشگاه را به طور انتخابی به بدن بیماران سرطانی بر می‌گردانند تا تومورهای آنها را درمان کنند.

Lymphoma. تومور بدخیم لنفوسیت‌های B یا T که معمولاً از بافت‌های لنفاوی منشاء می‌گیرند و بین آنها منتشر می‌شوند ولی ممکن است به سایر بافت‌ها هم انتشار یابند. لنفوم‌ها اغلب خصوصیات فنوتایپی آن دسته از لنفوسیت‌های طبیعی را بروز می‌دهند که از آنها مشتق شده‌اند.

Lymphotoxin (LT, TNF- $\beta$ ). سایتوکاینی که به وسیله سلول‌های T تولید می‌شود، به TNF شباهت دارد و به همان پذیرنده‌های TNF متصل می‌شود. LT نیز مانند TNF اثرات پیش‌التهابی دارد، مثلاً باعث فعال شدن سلول‌های اندوتلیال و نوتروفیل‌ها می‌شود. LT در تکامل طبیعی اندام‌های لنفاوی نیز نقش اساسی دارد.

Lysosome. اندامک اسیدی متصل به غشا که در سلول‌های فاگوسیتی به فراوانی یافت می‌شود و محتوی آنزیم‌های پروتئولیتیکی است که پروتئین‌های مشتق از محیط خارج سلول و نیز درون سلول را تجزیه می‌کنند. لیزوزوم‌ها در مسیر MHC کلاس II پردازش آنتی‌ژن‌ها دخالت دارند.

M cells. سلول‌های اپی‌تلیال مخاط گوارشی تخصص‌یافته‌ای که روی پلاک‌های پی‌یر روده را می‌پوشانند و باعث انتقال آنتی‌ژن‌ها به پلاک‌های پی‌یر می‌شوند.

M1 macrophages. فعال شدن ماکروفاژ از مسیر کلاسیک را ببینید.

M2 macrophages. فعال شدن ماکروفاژ از مسیر آلترناتیو را ببینید.

Macrophage. سلول فاگوسیتی که از سلول‌های خونساز منشاء گرفته است و در هر دو دسته پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آدپتیو نقش مهمی ایفاء می‌کند. ماکروفاژها به



تشکیل می‌شود. MAC باعث تغییرات یونی و اسمزی کشنده در سلول‌ها می‌گردد.

**Memory**. خصوصیت سیستم ایمنی آداپتیو در پاسخ‌دهی سریعتر، شدیدتر و با کارایی بیشتر نسبت به برخورد‌های مکرر با یک آنتی ژن در مقایسه با پاسخ اولیه.

**Memory lymphocytes**. لنفوسیت‌های B یا T که پاسخ‌های سریعتر و شدیدتری به برخورد‌های دوم و بیشتر با آنتی ژن‌ها می‌دهند (یعنی پاسخ‌های خاطره یا یادآور). سلول‌های B و T خاطره بر اثر تحریک لنفوسیت‌های دست‌نخورده توسط آنتی ژن تولید می‌شوند و سال‌ها پس از حذف آنتی ژن همچنان از نظر عملکرد خاموش باقی می‌مانند. لنفوسیت‌های خاطره پاسخ‌های قوی و سریع مسیر تماس‌های ثانویه یا متعاقب با آنتی ژن را ایجاد می‌کنند.

**MHC restriction**. یکی از خصوصیات لنفوسیت‌های T، به طوری که آنتی ژن‌های پپتیدی بیگانه را تنها زمانی شناسایی می‌کنند که به یکی از آل‌های خاص مولکول‌های MHC اتصال یافته باشند.

**MHC tetramer**. ماده واکنش‌گری که جهت تشخیص و شمارش سلول‌های T بکار می‌رود و به طور اختصاصی یک کمپلکس پپتید - MHC خاص را شناسایی می‌کنند. ماده واکنش‌گر شامل چهار مولکول MHC (معمولاً کلاس I) نو ترکیب و بیوتین‌ایله شده است که به یک مولکول اویدین نشاندار با فلوروکروم و یک پپتید اتصال یافته است. سلول‌های T اتصال یافته به MHC - تترامر را می‌توان با فلوسیتومتری تشخیص داد.

**$\beta_2$ -microglobulin**. زنجیره سبک مولکول MHC کلاس I.  $\beta_2$  - میکروگلوبولین یک پروتئین خارج سلولی است که توسط یک ژن غیر پلی مورف خارج از MHC کد شده، از لحاظ ساختاری شبیه دومین ایمونوگلوبولین است و در تمام مولکول‌های MHC کلاس I یکسان است.

**Mitogen-activated protein (MAP) kinase cascade**. آبشار انتقال سیگنالی که با شکل فعال پروتئین Ras آغاز می‌شود و شامل فعال شدن متوالی سه سرین / تره‌ونین کیناز می‌باشد که آخرین آنها MAP کیناز است. MAP کیناز به نوبه خود سایر آنزیم‌ها یا فاکتورهای نسخه‌برداری را فسفریله کرده و فعال

یک پذیرنده سطحی برای C1q هستند که به MBL نیز متصل می‌شود و برداشتن ارگانیزم‌های اپسونیزه شده را میانجی‌گری می‌کند.

**Mannose receptor**. پذیرنده اتصال‌یابنده به کربوئیدرات (لکتین) که بر سطح ماکروفاژها بروز می‌کند و به واحدهای مانوز و فوکوز در دیواره سلولی میکروب‌ها متصل می‌شود و باعث فاگوسیتوز ارگانیزم‌ها می‌گردد.

**Marginal zone**. ناحیه محیطی فولیکول‌های لنفاوی طحال که حاوی ماکروفاژهایی است که در به دام انداختن آنتی ژن‌های پلی ساکارییدی کارایی زیادی دارند. چنین آنتی ژن‌هایی ممکن است برای مدت‌های طولانی بر سطح ماکروفاژهای ناحیه حاشیه‌ای باقی بمانند و در آنجا مورد شناسایی سلول‌های B طحال قرار بگیرند یا به درون فولیکول‌ها حمل شوند.

**Marginal zone B lymphocytes**. یک زیر رده از لنفوسیت‌های B که به ویژه در ناحیه مارژینال طحال یافت می‌شوند و به طور سریع به آنتی ژن‌های میکروبی منتقل شده در اثر خون با تولید آنتی‌بادی‌های IgM با تنوع محدود پاسخ می‌دهند.

**Mast cell**. سلول مجری اصلی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژیک). ماست سل‌ها از مغز استخوان منشاء می‌گیرند، در اکثر بافت‌ها و در مجاورت رگ‌های خونی ساکن می‌شوند، پذیرنده دارای میل پیوندی بالا برای ناحیه Fc IgE را بروز می‌دهند، و دارای گرانول‌های پر از میانجی متعدد هستند. اتصال متقاطع IgE اتصال یافته به پذیرنده‌های Fc ماست سل‌ها توسط آنتی ژن باعث رهاشدن محتویات گرانولی آنها و نیز ساخت و ترشح میانجی‌های جدید و در نتیجه بروز واکنش ازدیاد حساسیت زودرس می‌گردد.

**Mature B cell**. سلول‌های B دست‌نخورده‌ای که IgM و IgD را بروز می‌دهند و صلاحیت عملکردی دارند و نشان‌دهنده مرحله نهایی بلوغ سلول‌های B در مغز استخوان هستند و در اندام‌های لنفاوی محیطی جایگزین می‌شوند.

**Membrane attack complex (MAC)**. کمپلکس لیتیکی از اجزای انتهایی آبشار کمپلمان شامل C6، C7، C8 و C9 که در غشای سلول‌های هدف

دستگاه‌های معدی روده‌ای و تنفسی که جایگاه‌های ایجاد پاسخ‌های ایمنی آدپتیو در برابر آنتی‌ژن‌های محیطی هستند. بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط شامل لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال به ویژه سلول‌های T و مجموعه‌های منظمی از لنفوسیت‌ها می‌باشند که غالباً غنی از سلول‌های B بوده و در زیر اپی‌تلیوم مخاطی قرار دارند مانند پلاک‌های پی‌یر در روده یا لوزه‌ها حلقی. **Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells** یک زیررده از سلول‌های T است که نوعی  $TCR\alpha\beta$  نامتغیر اختصاصی علیه متابولیت‌های ریبوفلاوین قارچی و باکتریایی بیان می‌کنند این مولکول‌ها توسط MHC کلاس I غیر پلی‌مورفیک عرضه می‌شود. عمده سلول‌های MAIT،  $CD8^+$  هستند که هم باریوفلاوین میکروبی و هم با سایتوکاین‌ها فعال می‌گردند و عملکرد التهابی و سایتوتوکسیک دارند. سلول‌های MAIT حدود ۵۰ درصد از سلول‌های T موجود در کبد انسان را شامل می‌شوند.

**Mucosal immune system**. بخشی از سیستم ایمنی که مسئول پاسخ‌دهی و حفاظت در برابر میکروب‌هائی است که از طریق سطوح مخاطی نظیر دستگاه‌های معدی روده‌ای و تنفسی وارد بدن می‌شوند. سیستم ایمنی مخاطی از بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط تشکیل شده است که شامل مجموعه‌هائی از لنفوسیت‌ها و سلول‌های کمکی در اپی‌تلیوم و لامینا پروپریای سطوح مخاطی هستند.

**Multiple myeloma**. تومور بدخیم سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی که اغلب Ig یا بخش‌هائی از مولکول‌های Ig را ترشح می‌کنند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تولیدشده به وسیله مالتیپل میلوماها در بررسی‌های بیوشیمیائی اولیه ساختمان آنتی‌بادی بسیار سودمند بوده‌اند.

**Polyvancy, Multivalency**. را ببینید.

**Mycobacterium**. گونه‌ای از باکتری‌های بی‌هوازی که بسیاری از سویه‌های آن در درون فاگوسیت‌ها زنده می‌مانند و بیماری ایجاد می‌کنند. روند دفاعی اصلی بر علیه مایکوباکتری‌هائی نظیر مایکوباکتریوم توبرکولوزیس ایمنی سلولی می‌باشد.

می‌نماید. مسیر MAP کیناز یکی از مسیرهای انتقال سیگنال متعددی است که بر اثر اتصال آنتی‌ژن به TCR و BCR فعال می‌شود.

**Mixed leukocyte reaction (MLR)**. واکنشی که سلول‌های T آلوراکتیو فرد در برابر آنتی‌ژن‌های MHC موجود بر سطح گلبول‌های قرمز فرد دیگر در شرایط *in vitro* نشان می‌دهند. در MLR، تکثیر و ترشح سایتوکاین به وسیله هر دو دسته سلول‌های  $CD4^+$  و  $CD8^+$  اتفاق می‌افتد.

**Molecular mimicry**. مکانیسم فرضی خودایمنی آغاز شده بر اثر آلودگی با یک میکروب که دارای آنتی‌ژن‌هائی می‌باشد که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع نشان می‌دهند. پاسخ‌های ایمنی در برابر میکروب منجر به واکنش‌دهی بر علیه بافت‌های خودی می‌شوند.

**Monoclonal antibody**. آنتی‌بادی که برای یک آنتی‌ژن ویژگی دارد و به وسیله یک هیبریدومای سلول B (رده سلولی که بر اثر ادغام یک سلول B طبیعی با یک رده سلول سرطانی فناناپذیر B حاصل می‌شود) تولید می‌گردند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاربرد وسیعی در تحقیقات تشخیص بالینی و درمان دارند.

**Monocyte**. نوعی سلول خونی در گردش که از مغز استخوان منشأ می‌گیرد و پیش‌ساز ماکروفاژهای بافتی می‌باشد. مونوسیت‌ها به طور فعالی به نواحی التهابی فراخوانده می‌شوند تا در آنجا به ماکروفاژها تمایز یابند.

**Monokine**. نام قدیمی سایتوکاینی که توسط فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای تولید می‌شود.

**Mononuclear phagocytes**. سلول‌هائی که از یک رده سلولی مشترک در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و وظیفه اصلی آنها فاگوسیتوز است. این سلول‌ها در مراحل شناسائی و فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی آدپتیو به عنوان سلول‌های کمکی و در ایمنی ذاتی و آدپتیو به عنوان سلول‌های مجری عمل می‌کنند. فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای به صورت کاملاً تمایز نیافته‌ای به نام مونوسیت‌ها در خون گردش می‌نمایند و پس از جایگزینی در بافت‌ها، به ماکروفاژها تمایز پیدا می‌کنند. **Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)** لنفوسیت‌ها و سلول‌های کمکی موجود در مخاط





سلول‌های اندوتلیال صورت می‌گیرد.

**Neonatal Immunity**: ایمنی هموزال غیرفعال در برابر عفونت‌ها که در چند ماه اول زندگی یعنی پیش از تکامل سیستم ایمنی در پستانداران وجود دارد. ایمنی در دوران نوزادی به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های مادری که از حفت عبور کرده و پیش از تولد وارد گردش خون جنین شده‌اند و به آنتی‌بادی‌های موجود در شیر که پس از بلع، از اپی‌تلیوم روده عبور کرده‌اند، ایجاد می‌گردد.

**polymorphonuclear leukocyte (PMN) Neutrophil** نیز نامیده می‌شود). سلول فاگوسیتی که با داشتن هسته کروی چندقسمتی و گرانولهای سیتوپلاسمی پر از آنزیمهای تجزیه‌کننده مشخص می‌شود. PMN‌ها فراوان‌ترین گلبول سفید در گردش هستند و سلول اصلی می‌باشند که پاسخهای التهابی حاد در برابر عفونت‌های باکتریایی را میانجیگری می‌کنند.

**Nitric oxide**: مولکولی که طیف عملکرد وسیعی دارد و در ماکروفاژها به عنوان یک عامل میکروب‌کش قوی عمل می‌کند تا ارگاناسم‌های بلع‌شده را از بین ببرد.

**Nitric oxide synthase**: یکی از اعضای خانواده‌ای از آنزیم‌ها که ترکیب وازواکتیو و میکروب‌کش اکسیدنیتریک را از L- آرژینین می‌سازد. ماکروفاژها پس از فعال شدن توسط محرک‌های میکروبی یا سایتوکاینی، نوع قابل‌القاء این آنزیم را بروز می‌دهند.

**NOD Like receptors (NLRs)**: خانواده‌ای از پروتئین‌های سیتوزولی چند دومینی که PAMP‌ها و DAMD‌های سیتوپلاسمی را شناسایی کرده و سایر پروتئین‌ها را جهت تشکیل کمپلکس سیگنالینگ گردآوری می‌کنند.

**Notch 1**: یک پذیرنده سیگنالینگ سطح سلول که پس از اتصال لیگاند به صورت پروتئولیتیک شکسته می‌شود و بخش شکسته شده داخل سلولی به هسته مهاجرت کرده و بیان ژن‌ها را تنظیم می‌نماید. سیگنالینگ Notch 1 جهت متعهدشدن پیش‌سازهای سلول T به ردهٔ سلول  $Ta\beta$  ضروری است.

**Nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)**: خانواده‌ای از فاکتورهای نسخه‌برداری که شامل همودایمر یا هتروداایمرهای از پروتئین‌های همولوگ هستند که به پروتئین c-Rel

متعلق است. این فاکتور در پاسخ به محرک‌های مختلف، از جمله عفونت‌ها، فعال می‌شود و به تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با پاسخ ایمنی کمک می‌کند.

**Nuclear factor of activated T cells (NFAT)**: فاکتور تنظیمی که در پاسخ به محرک‌های مختلف، از جمله عفونت‌ها، فعال می‌شود و به تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با پاسخ ایمنی کمک می‌کند. NFATc و NFATp در سلول‌های T وجود دارند. NFAT سیتوپلاسمی به وسیلهٔ فسفولایسین واسطهٔ کالسیورین و وابسته به کلسیم، نامتحرک فعال می‌شود و مدخل می‌دهد تا NFAT به درون هسته حمل شود و معمولاً همراه با سایر فاکتورهای نسخه‌برداری نظیر AP-1 به توالی‌های خاصی در نوکلئوتید تنظیمی ژن‌های IL-2، IL-4، IL-5، IL-6، IL-10، IL-13، IL-17، IL-21، IL-22، IL-23، IL-24، IL-25، IL-26، IL-27، IL-28، IL-29، IL-30، IL-31، IL-32، IL-33، IL-34، IL-35، IL-36، IL-37، IL-38، IL-39، IL-40، IL-41، IL-42، IL-43، IL-44، IL-45، IL-46، IL-47، IL-48، IL-49، IL-50، IL-51، IL-52، IL-53، IL-54، IL-55، IL-56، IL-57، IL-58، IL-59، IL-60، IL-61، IL-62، IL-63، IL-64، IL-65، IL-66، IL-67، IL-68، IL-69، IL-70، IL-71، IL-72، IL-73، IL-74، IL-75، IL-76، IL-77، IL-78، IL-79، IL-80، IL-81، IL-82، IL-83، IL-84، IL-85، IL-86، IL-87، IL-88، IL-89، IL-90، IL-91، IL-92، IL-93، IL-94، IL-95، IL-96، IL-97، IL-98، IL-99، IL-100، IL-101، IL-102، IL-103، IL-104، IL-105، IL-106، IL-107، IL-108، IL-109، IL-110، IL-111، IL-112، IL-113، IL-114، IL-115، IL-116، IL-117، IL-118، IL-119، IL-120، IL-121، IL-122، IL-123، IL-124، IL-125، IL-126، IL-127، IL-128، IL-129، IL-130، IL-131، IL-132، IL-133، IL-134، IL-135، IL-136، IL-137، IL-138، IL-139، IL-140، IL-141، IL-142، IL-143، IL-144، IL-145، IL-146، IL-147، IL-148، IL-149، IL-150، IL-151، IL-152، IL-153، IL-154، IL-155، IL-156، IL-157، IL-158، IL-159، IL-160، IL-161، IL-162، IL-163، IL-164، IL-165، IL-166، IL-167، IL-168، IL-169، IL-170، IL-171، IL-172، IL-173، IL-174، IL-175، IL-176، IL-177، IL-178، IL-179، IL-180، IL-181، IL-182، IL-183، IL-184، IL-185، IL-186، IL-187، IL-188، IL-189، IL-190، IL-191، IL-192، IL-193، IL-194، IL-195، IL-196، IL-197، IL-198، IL-199، IL-200، IL-201، IL-202، IL-203، IL-204، IL-205، IL-206، IL-207، IL-208، IL-209، IL-210، IL-211، IL-212، IL-213، IL-214، IL-215، IL-216، IL-217، IL-218، IL-219، IL-220، IL-221، IL-222، IL-223، IL-224، IL-225، IL-226، IL-227، IL-228، IL-229، IL-230، IL-231، IL-232، IL-233، IL-234، IL-235، IL-236، IL-237، IL-238، IL-239، IL-240، IL-241، IL-242، IL-243، IL-244، IL-245، IL-246، IL-247، IL-248، IL-249، IL-250، IL-251، IL-252، IL-253، IL-254، IL-255، IL-256، IL-257، IL-258، IL-259، IL-260، IL-261، IL-262، IL-263، IL-264، IL-265، IL-266، IL-267، IL-268، IL-269، IL-270، IL-271، IL-272، IL-273، IL-274، IL-275، IL-276، IL-277، IL-278، IL-279، IL-280، IL-281، IL-282، IL-283، IL-284، IL-285، IL-286، IL-287، IL-288، IL-289، IL-290، IL-291، IL-292، IL-293، IL-294، IL-295، IL-296، IL-297، IL-298، IL-299، IL-300، IL-301، IL-302، IL-303، IL-304، IL-305، IL-306، IL-307، IL-308، IL-309، IL-310، IL-311، IL-312، IL-313، IL-314، IL-315، IL-316، IL-317، IL-318، IL-319، IL-320، IL-321، IL-322، IL-323، IL-324، IL-325، IL-326، IL-327، IL-328، IL-329، IL-330، IL-331، IL-332، IL-333، IL-334، IL-335، IL-336، IL-337، IL-338، IL-339، IL-340، IL-341، IL-342، IL-343، IL-344، IL-345، IL-346، IL-347، IL-348، IL-349، IL-350، IL-351، IL-352، IL-353، IL-354، IL-355، IL-356، IL-357، IL-358، IL-359، IL-360، IL-361، IL-362، IL-363، IL-364، IL-365، IL-366، IL-367، IL-368، IL-369، IL-370، IL-371، IL-372، IL-373، IL-374، IL-375، IL-376، IL-377، IL-378، IL-379، IL-380، IL-381، IL-382، IL-383، IL-384، IL-385، IL-386، IL-387، IL-388، IL-389، IL-390، IL-391، IL-392، IL-393، IL-394، IL-395، IL-396، IL-397، IL-398، IL-399، IL-400، IL-401، IL-402، IL-403، IL-404، IL-405، IL-406، IL-407، IL-408، IL-409، IL-410، IL-411، IL-412، IL-413، IL-414، IL-415، IL-416، IL-417، IL-418، IL-419، IL-420، IL-421، IL-422، IL-423، IL-424، IL-425، IL-426، IL-427، IL-428، IL-429، IL-430، IL-431، IL-432، IL-433، IL-434، IL-435، IL-436، IL-437، IL-438، IL-439، IL-440، IL-441، IL-442، IL-443، IL-444، IL-445، IL-446، IL-447، IL-448، IL-449، IL-450، IL-451، IL-452، IL-453، IL-454، IL-455، IL-456، IL-457، IL-458، IL-459، IL-460، IL-461، IL-462، IL-463، IL-464، IL-465، IL-466، IL-467، IL-468، IL-469، IL-470، IL-471، IL-472، IL-473، IL-474، IL-475، IL-476، IL-477، IL-478، IL-479، IL-480، IL-481، IL-482، IL-483، IL-484، IL-485، IL-486، IL-487، IL-488، IL-489، IL-490، IL-491، IL-492، IL-493، IL-494، IL-495، IL-496، IL-497، IL-498، IL-499، IL-500، IL-501، IL-502، IL-503، IL-504، IL-505، IL-506، IL-507، IL-508، IL-509، IL-510، IL-511، IL-512، IL-513، IL-514، IL-515، IL-516، IL-517، IL-518، IL-519، IL-520، IL-521، IL-522، IL-523، IL-524، IL-525، IL-526، IL-527، IL-528، IL-529، IL-530، IL-531، IL-532، IL-533، IL-534، IL-535، IL-536، IL-537، IL-538، IL-539، IL-540، IL-541، IL-542، IL-543، IL-544، IL-545، IL-546، IL-547، IL-548، IL-549، IL-550، IL-551، IL-552، IL-553، IL-554، IL-555، IL-556، IL-557، IL-558، IL-559، IL-560، IL-561، IL-562، IL-563، IL-564، IL-565، IL-566، IL-567، IL-568، IL-569، IL-570، IL-571، IL-572، IL-573، IL-574، IL-575، IL-576، IL-577، IL-578، IL-579، IL-580، IL-581، IL-582، IL-583، IL-584، IL-585، IL-586، IL-587، IL-588، IL-589، IL-590، IL-591، IL-592، IL-593، IL-594، IL-595، IL-596، IL-597، IL-598، IL-599، IL-600، IL-601، IL-602، IL-603، IL-604، IL-605، IL-606، IL-607، IL-608، IL-609، IL-610، IL-611، IL-612، IL-613، IL-614، IL-615، IL-616، IL-617، IL-618، IL-619، IL-620، IL-621، IL-622، IL-623، IL-624، IL-625، IL-626، IL-627، IL-628، IL-629، IL-630، IL-631، IL-632، IL-633، IL-634، IL-635، IL-636، IL-637، IL-638، IL-639، IL-640، IL-641، IL-642، IL-643، IL-644، IL-645، IL-646، IL-647، IL-648، IL-649، IL-650، IL-651، IL-652، IL-653، IL-654، IL-655، IL-656، IL-657، IL-658، IL-659، IL-660، IL-661، IL-662، IL-663، IL-664، IL-665، IL-666، IL-667، IL-668، IL-669، IL-670، IL-671، IL-672، IL-673، IL-674، IL-675، IL-676، IL-677، IL-678، IL-679، IL-680، IL-681، IL-682، IL-683، IL-684، IL-685، IL-686، IL-687، IL-688، IL-689، IL-690، IL-691، IL-692، IL-693، IL-694، IL-695، IL-696، IL-697، IL-698، IL-699، IL-700، IL-701، IL-702، IL-703، IL-704، IL-705، IL-706، IL-707، IL-708، IL-709، IL-710، IL-711، IL-712، IL-713، IL-714، IL-715، IL-716، IL-717، IL-718، IL-719، IL-720، IL-721، IL-722، IL-723، IL-724، IL-725، IL-726، IL-727، IL-728، IL-729، IL-730، IL-731، IL-732، IL-733، IL-734، IL-735، IL-736، IL-737، IL-738، IL-739، IL-740، IL-741، IL-742، IL-743، IL-744، IL-745، IL-746، IL-747، IL-748، IL-749، IL-750، IL-751، IL-752، IL-753، IL-754، IL-755، IL-756، IL-757، IL-758، IL-759، IL-760، IL-761، IL-762، IL-763، IL-764، IL-765، IL-766، IL-767، IL-768، IL-769، IL-770، IL-771، IL-772، IL-773، IL-774، IL-775، IL-776، IL-777، IL-778، IL-779، IL-780، IL-781، IL-782، IL-783، IL-784، IL-785، IL-786، IL-787، IL-788، IL-789، IL-790، IL-791، IL-792، IL-793، IL-794، IL-795، IL-796، IL-797، IL-798، IL-799، IL-800، IL-801، IL-802، IL-803، IL-804، IL-805، IL-806، IL-807، IL-808، IL-809، IL-810، IL-811، IL-812، IL-813، IL-814، IL-815، IL-816، IL-817، IL-818، IL-819، IL-820، IL-821، IL-822، IL-823، IL-824، IL-825، IL-826، IL-827، IL-828، IL-829، IL-830، IL-831، IL-832، IL-833، IL-834، IL-835، IL-836، IL-837، IL-838، IL-839، IL-840، IL-841، IL-842، IL-843، IL-844، IL-845، IL-846، IL-847، IL-848، IL-849، IL-850، IL-851، IL-852، IL-853، IL-854، IL-855، IL-856، IL-857، IL-858، IL-859، IL-860، IL-861، IL-862، IL-863، IL-864، IL-865، IL-866، IL-867، IL-868، IL-869، IL-870، IL-871، IL-872، IL-873، IL-874، IL-875، IL-876، IL-877، IL-878، IL-879، IL-880، IL-881، IL-882، IL-883، IL-884، IL-885، IL-886، IL-887، IL-888، IL-889، IL-890، IL-891، IL-892، IL-893، IL-894، IL-895، IL-896، IL-897، IL-898، IL-899، IL-900، IL-901، IL-902، IL-903، IL-904، IL-905، IL-906، IL-907، IL-908، IL-909، IL-910، IL-911، IL-912، IL-913، IL-914، IL-915، IL-916، IL-917، IL-918، IL-919، IL-920، IL-921، IL-922، IL-923، IL-924، IL-925، IL-926، IL-927، IL-928، IL-929، IL-930، IL-931، IL-932، IL-933، IL-934، IL-935، IL-936، IL-937، IL-938، IL-939، IL-940، IL-941، IL-942، IL-943، IL-944، IL-945، IL-946، IL-947، IL-948، IL-949، IL-950، IL-951، IL-952، IL-953، IL-954، IL-955، IL-956، IL-957، IL-958، IL-959، IL-960، IL-961، IL-962، IL-963، IL-964، IL-965، IL-966، IL-967، IL-968، IL-969، IL-970، IL-971، IL-972، IL-973، IL-974، IL-975، IL-976، IL-977، IL-978، IL-979، IL-980، IL-981، IL-982، IL-983، IL-984، IL-985، IL-986، IL-987، IL-988، IL-989، IL-990، IL-991، IL-992، IL-993، IL-994، IL-995، IL-996، IL-997، IL-998، IL-999، IL-1000.

**Nude mouse**: نژادی از موش‌ها که تکمیل تیموس در به صورت نمی‌پذیرد و در نتیجه نفوسیت‌های T و B فولیکول‌های موثی در آنها تشکیل نمی‌شود. موش‌های nude از نظر تجربی برای تعیین نقش نفوسیت‌های T در ایمنی و بیماری به کار می‌روند.

**Oncofetal antigen**: پروتئین‌هایی که بر سطح تعدادی از سلول‌های سرطانی و بافت‌های طبیعی در حال تکامل جنینی به فراوانی یافت می‌شوند ولی در بافت‌های بالغین بروز نمی‌کنند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی پس پروتئین‌ها را غالباً برای تشخیص هیستوپاتولوژیک تومورها و نیز پیگیری رشد تومور در بیماران به کار می‌برند. CEA (CD66) و آلفا فو پروتئین دو آنتی‌ژن اونکوفاکتالی هستند که معمولاً در کارسینوم‌های خاصی یافت می‌شوند.

**Opsonin**: مولکولی که به سطح میکروب می‌چسبد و می‌تواند به وسیلهٔ پذیرنده‌های سطحی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مورد شناسائی قرار گیرد و کارائی فاگوسیتوز میکروب را افزایش دهد. اپسونین‌ها عبارتند از: آنتی‌بادی‌های IgG که به وسیلهٔ پذیرندهٔ Fc $\gamma$  بر سطح فاگوسیت‌ها مورد شناسائی قرار می‌گیرند و قطعات پروتئین‌های کمپلمان که به وسیلهٔ CR1 (CD35) و اینتگرین لکوسیتی Mac-1 شناسائی می‌شوند.

لیپوپلی ساکارید باکتری‌ها و RNA دورشته‌ای در ویروس‌ها.

**Pathogenicity**. توانائی یک میکروارگانیسم در ایجاد بیماری را گویند. مکانیسم‌های متعددی در بیماریزائی دخالت دارند که شامل تولید سموم، تحریک پاسخ‌های التهابی میزبان و ایجاد آشفته‌گی در متابولیسم میزبان می‌باشند.

**Pattern recognition receptors**. پذیرنده‌های سیگنالینگ سیستم ایمنی ذاتی که PAMP ها و DAMP ها را شناسایی کرده و بنابراین پاسخ‌های ایمنی ذاتی را فعال می‌کنند. مثال‌هایی از آنها شامل پذیرنده‌های شبه Toll (TLRs) و پذیرنده‌های شبه NOD است (NLRs).

**PD-1**. یک پذیرنده مهاری می‌باشد که مشابه مولکول CD28 در سطح سلول‌های T فعال شده بروز می‌کند و به PDL-1 یا PDL-2 از اعضای خانواده پروتئین B7 متصل می‌شوند که در سلول‌های مختلفی بروز می‌کنند. بیان PD-1 در سطح سلول‌های T در هنگام عفونت مزمن یا تومورها افزایش می‌یابد و بلوک کردن PD-1 با آنتی‌بادی مونوکلونال پاسخ‌های ایمنی ضد تومور را افزایش می‌دهد.

**Pentraxins**. خانواده‌ای از پروتئین‌های پلاسمائی که پنج زیرواحد کروی یکسان دارند؛ به عنوان مثال می‌توان ماده‌واکنش‌گر فاز حاد به نام پروتئین واکنش‌گر C-را نام برد.

**Peptide-binding cleft**. قسمتی از مولکول MHC که به پپتیدها متصل می‌شود تا آنها را به سلول‌های T عرضه کند. شکاف از یک جفت مارپیچ - آلفا ساخته شده است که بر روی سطحی متشکل از صفحه‌چین خورده -  $\beta$  هشت رشته‌ای قرار گرفته است. واحدهای پلی‌مورفیک یعنی اسید آمینه‌هایی که در بین آلل‌های مختلف MHC، متفاوت هستند در درون یا پیرامون شکاف واقع شده‌اند.

**Perforin**. پروتئین تشکیل‌دهنده حفره که به پروتئین C9 کمپلمان شباهت دارد و در گرانول‌های CTL ها و سلول‌های NK به صورت مونومر یافت می‌شود. زمانی که مونومرهای پرفورین از گرانول‌های CTL های

**Opsonization**. فرآیند اتصال اپسونین‌هایی نظیر IgG و قطعات کمپلمان به سطوح میکروبی که باعث هدف قرار گرفته شدن میکروب‌ها جهت فاگوسیتوز می‌گردد.

**Oral tolerance**. سرکوب پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی سیستمیک در برابر یک آنتی‌ژن که پس از تجویز خوراکی آن آنتی‌ژن به وجود می‌آید و ناشی از بی‌پاسخی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن یا تولید سایتوکاین‌های سرکوبگر ایمنی نظیر فاکتور تغییردهنده رشد -  $\beta$  می‌باشد. تحمل خوراکی مکانیسم احتمالی برای جلوگیری از ایجاد پاسخ‌های ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های غذایی و باکتری‌های کومنسالی است که به طور طبیعی در مجرای درونی روده ساکن هستند.

**P nucleotides**. توالیهای نوکلئوتیدی تکراری کوتاه و وارونه‌ای در محل اتصالات VDJ در ژنهای بازآرایی شده Ig و TCR که بر اثر شکسته شدن متقارن حد واسطه‌های DNA hairpin توسط RAG-1 و RAG-2 در جریان وقایع نو ترکیبی سوماتیک تولید می‌شوند. نوکلئوتیدهای P در ایجاد تنوع الحاقی در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی شرکت می‌کنند.

**paracrine factor**. مولکولی که بر روی سلول‌های کاملاً نزدیک به سلولی که آن فاکتور را تولید کرده‌اند، اثر می‌گذارد. اکثر سایتوکاین‌ها به صورت پاراکرین عمل می‌کنند.

**Passive immunity**. نوعی ایمنی در برابر یک آنتی‌ژن که با انتقال آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های فرد ایمن در برابر آن آنتی‌ژن به فرد غیر ایمن به وجود می‌آید. گیرنده چنین انتقالی در برابر آنتی‌ژن ایمن خواهد شد بدون اینکه برخورد قبلی با آنتی‌ژن داشته باشد یا در برابر آن آنتی‌ژن پاسخی داده باشد. نمونه‌ای از ایمنی غیرفعال، انتقال سرم‌های انسانی حاوی آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای سموم میکروبی خاص یا سم مار به فرد غیر ایمن می‌باشد.

**Pathogen-associated molecular patterns**

(PAMPs). الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن - ساختارهای موجود در میکروارگانیسم‌ها و نه سلول‌های پستانداران (میزبان) هستند که به وسیله سیستم ایمنی ذاتی شناخته می‌شوند و آن را تحریک می‌نمایند؛ نظیر

پلاسمائی خود، ذره را احاطه می‌کند؛ این فرایند منجر به تشکیل یک وزیکول درون سلولی به نام فاگوزوم می‌شود که حاوی ذره بلعیده شده می‌باشد.

**Phagosome**. وزیکول درون سلولی متصل به غشا که حاوی میکروب‌ها یا مواد ذره‌ای حاصل از محیط خارج سلولی می‌باشد. فاگوزوم‌ها در جریان فرایند فاگوسیتوز تشکیل می‌شوند و ادغام آنها با سایر ساختمان‌های وزیکولی نظیر لیزوزوم‌ها منجر به تخریب آنزیمی ماده بلعیده شده می‌گردد.

**Phosphatase (protein phosphatase)**. آنزیمی که گروه‌های فسفات را از زنجیره‌های جانبی واحدهای اسید آمینه‌ای خاص پروتئین‌ها جدا می‌کند. پروتئین فسفاتازهای موجود در لنفوسیت‌ها نظیر CD45 یا کالسی‌نورین فعالیت مولکول‌های انتقال‌دهنده سیگنال و فاکتورهای نسخه‌برداری مختلف را تنظیم می‌کنند. برخی از پروتئین فسفاتازها برای واحدهای فسفوتایروزین و بقیه برای واحدهای فسفوسرین و فسفوتره‌اونین ویژگی دارند.

**Phospholipase C $\gamma$  (PLC $\gamma$ )**. آنزیمی که لیدرولیز فسفولیپید غشای پلاسمائی یعنی PIP<sub>2</sub> را تسریع می‌کند تا باعث تولید دو مولکول انتقال‌دهنده سیگنال یعنی IP<sub>3</sub> و DAG شود. PLC $\gamma$  با اتصال آنتی‌ژن به پذیرنده آنتی‌ژنی در لنفوسیت‌ها فعال می‌گردد.

**Phytohemagglutinin (PHA)**. یک پروتئین اتصال‌یابنده به کربوئیدرات یا لکتین که به وسیله گیاهان تولید می‌شود و باعث اتصال مقاطع مولکولهای سطحی سلول T انسان یعنی پذیرنده سلول T و در نتیجه فعال شدن پلی‌کلونال و آگلوتیناسیون سلول‌های T می‌گردد. PHA غالباً در ایمونولوژی تجربی به منظور مطالعه فعال شدن سلول‌های T به کار می‌رود. در پزشکی بالینی، از PHA جهت ارزیابی عملکرد سلول‌های T بیمار یا القاء میتوز در سلول‌های T به منظور به دست آوردن اطلاعات کاربوتاییبی استفاده می‌شود.

**Plasmablast**. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی در گردش که ممکن است پیش‌ساز پلاسماسل‌هایی باشند که در مغز استخوان یا سایر بافت‌ها ساکن می‌شوند.

**Plasma cell**. لنفوسیت B کاملاً تمایز یافته و ترشح‌کننده

فعال شده یا سلول‌های NK رها می‌شوند، وارد سلول‌های هدف شده و منجر به مرگ آپوپتوتیک آنها می‌شود.

**Periarteriolar lymphoid sheath (PALS)**. حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها که دور شریانچه‌های کوچک طحال در نزدیکی فولیکول‌های لنفاوی قرار گرفته‌اند. هر PALS تنها حاوی لنفوسیت‌های T می‌باشد که تقریباً دو سوم آنها CD4<sup>+</sup> و یک سوم بقیه CD8<sup>+</sup> هستند. در پاسخ‌های ایمنی هومورال نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، لنفوسیت‌های B موجود در ناحیه تماس بین PALS و فولیکول‌ها فعال می‌شوند و سپس به فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند تا مراکز زایگر را به وجود آورند.

#### Peripheral lymphoid organs and tissues

مجموعه‌های منظمی از لنفوسیت‌ها و سلول‌های کمکی شامل طحال، گره‌های لنفی و بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در آنها آغاز می‌شوند.

**Peripheral tolerance**. بی‌پاسخی فیزیولوژیک در برابر آنتی‌ژن‌های خودی که در بافت‌های محیطی وجود دارند ولی معمولاً در اندام‌های لنفاوی زایا یافت نمی‌شوند. تحمل محیطی بر اثر شناسائی آنتی‌ژن‌ها بدون وجود کمک‌محرك‌های لازم برای فعال شدن لنفوسیت‌ها یا تحریک پایدار و مکرر توسط این آنتی‌ژن‌های خودی به وجود می‌آید.

**Peyer's patches**. بافت لنفاوی سازمان‌یافته‌ای در لامینا پروپریای روده کوچک که پاسخ‌های ایمنی در برابر پاتوژن‌های روده و دیگر آنتی‌ژن‌های بلعیده شده آغاز می‌شوند. پلاک‌های پی‌یر به طور عمده از سلول‌های B و تعداد کمتری سلول‌های T و سلول‌های کمکی تشکیل شده‌اند که همگی به صورت فولیکول‌های شبیه به فولیکول‌های موجود در گره‌های لنفی و اغلب دارای مراکز زایگر سازمان یافته‌اند.

**Phagocytosis**. فرآیندی که از طریق آن سلول‌های خاص در سیستم ایمنی ذاتی شامل ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها ذرات بزرگی (با قطر بیش از ۰/۵  $\mu$ m) نظیر میکروب‌های کامل را دربر می‌گیرند. سلول در طی یک فرایند وابسته به انرژی و اسکلت سلولی و با استفاده از زوائدی از غشای



بدون نیاز به سلول‌های T یاریگر فعال نمایند. به صورت مشابهی با **Multivalency** به کار می‌رود.

**Positive selection**. فرآیندی که در جریان آن سلول‌های T

در حال تکامل در تیموس (تیموسیت‌ها) که TCRهای آنها به مولکول‌های MHC خودی متصل می‌شوند، از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در امان می‌مانند ولی تیموسیت‌هایی که پذیرنده‌های آنها نمی‌توانند مولکول‌های MHC خودی را شناسایی کنند، بر اثر بی‌اعتنایی می‌میرند. گزینش مثبت این اطمینان را به وجود می‌آورد که سلول‌های T بالغ محدود به MHC خودی هستند و سلول‌های  $CD8^+$  T برای کمپلکس‌های پپتید همراه با مولکول‌های MHC کلاس I و سلول‌های  $CD4^+$  T برای کمپلکس‌های پپتید همراه با مولکول‌های MHC کلاس II ویژگی دارند.

**Pre-B cell**. سلول B در حال تکامل که تنها در بافت‌های خونساز یافت می‌شود و از نظر مرحله تکاملی با بروز زنجیره‌های سنگین  $Ig\mu$  سیتوپلاسمی و زنجیره‌های سبک جانشین مشخص می‌گردد ولی زنجیره‌های سبک Ig وجود ندارند. پذیرنده‌های سلول pre-B از زنجیره‌های  $\mu$  و زنجیره‌های سبک جانشین تشکیل یافته‌اند و سیگنال‌هایی مخابره می‌کنند که باعث بلوغ سلول pre-B به سلول B نابالغ می‌شوند.

**Pre-B cell receptor**. پذیرنده سطحی لنفوسیت‌های B در حال تکامل در مرحله سلول pre-B که شامل زنجیره‌های سنگین  $Ig\mu$  و زنجیره‌های سبک جانشین ثابت می‌باشد. پذیرنده سلول pre-B با پروتئین‌های انتقال‌دهنده سیگنال  $Ig\alpha$  و  $Ig\beta$  همراه است تا کمپلکس پذیرنده سلول pre-B را به وجود آورد. پذیرنده‌های سلول pre-B برای تحریک تکثیر و ادامه بلوغ سلول B در حال تکامل مورد نیاز هستند و همچنین به عنوان یک نقطه کنترل برای بازآرایی VDJ زنجیره سنگین  $\mu$  کارآمد محسوب می‌شود. معلوم نیست که آیا پذیرنده سلول pre-B به لیگاند اختصاصی متصل می‌شود یا نه.

**Pre-T cell**. لنفوسیت T در حال تکامل در تیموس که از نظر مرحله تکاملی با بروز زنجیره  $TCR\beta$  مشخص می‌شود، در عین حال که فاقد زنجیره  $\alpha$  یا  $CD4$  یا  $CD8$  می‌باشد. در سلول‌های pre-T زنجیره  $TCR\beta$  به عنوان

آنتی‌بادی که دارای نمای هیستولوژیک مشخص یعنی شکل بیضی، هسته خارجی و هاله دور هسته‌ای می‌باشد.

**Platelet-activating factor (PAF)**. میانجی لیپیدی مشتق از فسفولیپیدهای غشائی که در بسیاری از انواع سلول‌ها نظیر ماست سل‌ها و سلول‌های اندوتلیال یافت می‌شود. PAF می‌تواند باعث انقباض برونش‌ها و اتساع و نشت عروقی گردد و احتمالاً میانجی مهمی در آسم می‌باشد.

**Polyclonal activators**. عواملی که قادر هستند تا کلون‌های متعددی از لنفوسیت‌ها را بدون توجه به ویژگی‌های آنتی‌ژنی آنها فعال کنند. نمونه‌هایی از فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال عبارتند از آنتی‌بادی‌های ضد IgM برای سلول‌های B و آنتی‌بادی‌های ضد CD3، سوپر آنتی‌ژن‌های باکتریایی و PHA برای سلول‌های T. **Poly-Ig receptor**. پذیرنده Fc بر سطح سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی که سبب انتقال IgA و IgM از بین سلول‌های اپی‌تلیال به مجرای درونی روده می‌شود.

**Polymerase chain reaction (PCR)**. روش سریعی برای کپی‌برداری و تکثیر توالی‌های خاصی از DNA به طول بیش از ۱kb که به عنوان یک تکنیک تولیدی و تجزیه‌ای کاربرد وسیعی در تمام شاخه‌های بیولوژی مولکولی دارد. این روش مبتنی بر استفاده از پرایمرهای اولیگونوکلوئیدی کوتاهی می‌باشد که مکمل توالی‌های انتهائی DNA مورد نظر هستند و شامل چرخه‌های تکراری ذوب، سردکردن و ساخت DNA می‌باشد.

**Polymorphism**. وجود دو یا چندین نوع مختلف از یک ژن خاص که فراوانی ثابتی در جمعیت دارند. هر یک از انواع یک ژن پلی‌مورفیک را یک آلل می‌نامند و هر فرد ممکن است دو آلل مختلف از یک ژن را داشته باشد که هر کدام از آنها از یکی از والدین به ارث می‌رسند. ژن‌های MHC پلی‌مورفیک‌ترین ژن‌های موجود در ژنوم پستانداران هستند.

**Polyvalency**. وجود چندین کپی یکسان از یک اپی‌توپ بر سطح یک مولکول آنتی‌ژن منفرد، سطح سلول یا ذره را گویند. آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی نظیر پلی‌ساکاریدهای کپسول باکتری‌ها اغلب می‌توانند لنفوسیت‌های B را

تک‌هسته‌ای و لنفوسیت‌های B هستند و قادر به عرضه مولکول‌های MHC کلاس II و کمک‌محركها می‌باشند. مهمترین APC‌های حرفه‌ای برای آغاز پاسخ‌های اولیه سلول T، سلول‌های دندریتی هستند.

Programmed cell death. آپوپتوز را ببینید.

Promoter. توالی از DNA که بلافاصله در کناره ۵ ناحیه آغاز نسخه‌برداری یک ژن قرار دارد که پروتئین‌های آغازگر نسخه‌برداری به آن متصل می‌شوند. اصطلاح پروموتور اغلب برای توصیف ناحیه تنظیمی کامل ۵ یک ژن بکار می‌رود که شامل تشدیدکننده‌ها (enhancers) نیز می‌باشد، تشدیدکننده‌ها توالی‌های دیگری هستند که به فاکتورهای نسخه‌برداری متصل شده و از طریق واکنش متقابل با کمپلکس نسخه‌برداری اصلی، باعث افزایش سرعت آغاز نسخه‌برداری می‌شوند. سایر تشدیدکننده‌ها ممکن است در فاصله بسیار دورتری از پروموتور یعنی در کناره ۵، اینترون‌ها یا کناره ۳ ژن واقع شده باشند.

Prostaglandins. گروهی از میانجی‌های التهابی لیپیدی مشتق شده از اسید آراشیدونیک که در بسیاری از انواع سلول‌ها از طریق مسیر سیکلواکسیژناز تولید می‌شوند. که دارای عملکردهای اتساع‌دهنده عروق و منقبض‌کننده برونش‌ها و کموتاکتیک هستند. پروستاگلاندین‌های ساخته شده توسط ماست سل‌ها واسطه‌های مهم واکنش‌های آلرژیک هستند.

Proteasome. کمپلکس آنزیمی چند پروتئینی بزرگی که فعالیت پروتئولیتیک گسترده‌ای دارد و در سیتوپلاسم اکثر سلول‌ها یافت می‌شود و پروتئین‌های سیتوزولی را به پپتیدهای تبدیل می‌کند که به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. پروتئین‌ها پس از اتصال کووالان به مولکول‌های یوبی‌کوئیتین، مورد هدف تجزیه پروتئازومی قرار می‌گیرند.

Protein kinase C (PKC). هر یک از ایزوفورم‌های مختلف آنزیمی که باعث فسفریله شدن واحدهای سرین و تروانین در سوبستراهای پروتئینی بسیار مختلف می‌شود و در نتیجه مسیرهای انتقال سیگنال متنوعی را تحریک نموده و منجر به فعال شدن فاکتورهای نسخه‌برداری می‌گردد. در لنفوسیت‌های T و B، PKC به

بخشی از پذیرنده سلول pre-T در سطح سلول بروز می‌کند.

Pre-T cell receptor. پذیرنده‌ای که بر سطح سلول‌های pre-T بروز می‌کند و شامل زنجیره  $\beta$  TCR و پروتئین ثابت pre-T $\alpha$  می‌باشد. این پذیرنده به مولکول‌های CD3 و  $\zeta$  متصل می‌شود تا کمپلکس پذیرنده سلول pre-T را به وجود آورد. عملکرد این کمپلکس شبیه به کمپلکس پذیرنده سلول pre-B در تکامل سلول‌های B است؛ یعنی سیگنال‌هایی مخابره می‌کند که باعث تکثیر بیشتر، بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی و سایر وقایع تکاملی می‌گردند. معلوم نیست که آیا پذیرنده سلول pre-T به لیگاند اختصاصی متصل می‌شود یا نه.

Pre-T $\alpha$ . پروتئین درون غشایی ثابتی با یک دومن شبه Ig خارج سلولی که در سلول‌های pre-T به زنجیره‌های TCR  $\beta$  متصل می‌شود تا پذیرنده سلول pre-T را به وجود آورد. Primary immune response. پاسخ ایمنی آداپتیوی که پس از نخستین برخورد با یک آنتی‌ژن بیگانه در یک فرد به وجود می‌آید. در مقایسه با پاسخ‌هایی که پس از برخورد دوم یا برخوردهای بعدی ایجاد می‌شوند، پاسخ‌های ایمنی اولیه از سرعت نسبتاً پایین و شدت کمتری برخوردار هستند.

Primary immunodeficiency. نقص ایمنی مادرزادی را ببینید.

Pro-B cell. سلول B در حال تکامل در مغز استخوان که نخستین سلولی است که برای تولید رده لنفوسیت B متعهد شده است. سلول‌های pro-B، Ig تولید نمی‌کنند ولی برای تشخیص آنها از سایر سلول‌های نابالغ می‌توان از بروز مولکول‌های سطحی محدود به رده B نظیر CD19 و CD10 استفاده کرد.

Pro-T cell. سلول T در حال تکامل در ناحیه قشری تیموس که به تازگی از مغز استخوان به آنجا منتقل شده است و TCR، CD3، زنجیره‌های  $\zeta$  یا مولکول‌های CD4 یا CD8 را بروز نمی‌دهد. سلول‌های pro-T را تیموسیت‌های دوگانه منفی نیز می‌نامند.

Professional antigen-presenting cells (professional APCs). APC‌ها برای لنفوسیت‌های یاریگر که شامل سلول‌های دندریتی، فاگوسیت‌های

وسيله DAG فعال می‌شود که خود در پاسخ به اشغال پذیرنده‌های آنتی‌ژنی تولید شده است.

Protein tyrosine kinases (PTKs). آنزیمهایی که باعث فسفریله شدن واحدهای تایروزین در پروتئینها می‌شوند و در نتیجه واکنشهای متقابل وابسته به فسفوتایروزین در پروتئینها را تشدید می‌کنند. PTKها در مسیرهای انتقال سیگنال متعددی در سلولهای سیستم ایمنی دخالت دارند.

Protozoa. ارگانیسم‌های یوکاریوت تک‌سلولی پیچیده‌ای هستند که بسیاری از آنها انگل‌های انسان بوده و بیماری ایجاد می‌کنند. نمونه‌هایی از پروتوزوئرها بیماری‌ها عبارتند از: آتاما هیستولیتیکا که دیسانتری آمیبی ایجاد می‌کند؛ پلاسما دیوم که عامل ایجادکننده مالاریا است؛ و لیشمانیا که لیشمانیوز ایجاد می‌نماید. پروتوزوئرها هر دو دسته پاسخهای ایمنی ذاتی و آدپتیو را تحریک می‌کنند. تهیه واکسن مؤثر بر علیه این ارگانیسم‌ها با مشکلات فراوانی روبرو شده است.

Provirus. یک کپی DNA از ژنوم رتروویروس که وارد ژنوم سلول میزبان می‌شود و به این ترتیب ژنهای ویروسی نسخه‌برداری شده و ژنوم ویروس دوباره ساخته می‌شود. پروویروسهای HIV می‌توانند مدت‌های طولانی غیرفعال باقی بمانند و در نتیجه نشان‌دهنده شکل نهفته‌ای از عفونت HIV هستند که قابل دسترسی به روندهای دفاعی ایمونولوژیک نمی‌باشند.

Purified antigen (subunit) vaccine. واکسنی که از آنتی‌ژنهای خالص شده یا زیرواحدهای میکروبها ساخته شده است. نمونه‌هایی از این نوع واکسن عبارتند از: توکسوئیدهای دیفتی و کزاز، واکسنهای پلی‌ساکاریدی پنوموکوک و هموفیلوس انفلوانزا، و واکسنهای پلی‌پپتیدی خالص شده بر علیه هپاتیت B و ویروس انفلوانزا. واکسنهای آنتی‌ژن خالص شده پاسخهای آنتی‌بادی و سلول T یاریگر را تحریک می‌کنند ولی قادر به ایجاد پاسخهای CTL نیستند.

Pyogenic bacteria. باکتری‌هایی نظیر استافیلوکوکها و استرپتوکوکهای گرم مثبت که پاسخهای التهابی غنی از لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلر (در نتیجه چرک) ایجاد می‌کنند. پاسخهای آنتی‌بادی در برابر این باکتریها،

کارایی مکانیسم‌های اجرایی ایمنی ذاتی را تا حدود زیادی افزایش می‌دهند تا سبب ریشه‌کنی عفونتها شوند.

Pyroptosis. نوعی از مرگ برنامه‌ریزی شده ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک است که با فعال شدن اینفلامازوم کاسپاز ۱، تورم سلول، از دست رفتن یکپارچگی غشای پلاسمایی و آزاد شدن مدیاتورهای التهابی نظیر IL-1 $\alpha$  مشخص می‌گردد. پیروپتوز باعث مرگ میکروب‌هایی می‌شود که به سیتوزول دست یافته‌اند و همچنین باعث پاکسازی باکتری‌ها از طریق ایجاد التهاب می‌شود اما همچنین به بروز شوک سپتیک نیز کمک می‌کند.

Radioimmunoassay. یک روش ایمونولوژیک بسیار حساس و اختصاصی برای تعیین غلظت یک آنتی‌ژن در محلول که با استفاده از آنتی‌بادی نشاندار با ماده رادیواکتیو که برای آنتی‌ژن ویژگی دارد، انجام می‌پذیرد. معمولاً، دو آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن مورد استفاده قرار می‌گیرند. آنتی‌بادی اول غیرنشاندار است ولی به فاز جامد چسبیده است به طوری که به آنتی‌ژنی که غلظت آن باید تعیین شود، اتصال یافته و آن را ثابت می‌کند. مقدار آنتی‌بادی نشاندار دوم که به آنتی‌ژن ثابت متصل می‌شود، بستگی به غلظت آنتی‌ژن در محلول مورد آزمایش دارد که با استفاده از شمارشگرهای تخریب رادیواکتیو تعیین می‌گردد.

Rapamycin. یک داروی سرکوبگر ایمنی (سیرولیموس نیز نامیده می‌شود) که در بالین برای جلوگیری از رد آلوگرافت انجام می‌شود. راپامایسین فعال شدن پروتئینی به نام هدف مولکولی راپامایسین (mTOR) را مهار می‌کند که یک مولکول مهم سیگنالینگ در انواع مسیرهای رشد سلولی و متابولیسم مانند مسیرهای مورد نیاز جهت تکثیر سلول T به واسطه اینترلوکین ۲ است.

Ras. یکی از اعضای خانواده پروتئینهای ۲۱ کیلودالتونی اتصال یابنده به نوکلئوتید گوانین که فعالیت GTPase داخلی دارد و در مسیرهای انتقال سیگنال مختلف در انواع سلولها شرکت می‌کند. ژنهای ras موتاسیون یافته با تغییر شکل سرطانی همراه هستند. در جریان فعال شدن سلول T، Ras توسط پروتئینهای آدپتور فسفریله شده در واحدهای تایروزین خود، به طرف غشای پلاسمایی



قرار می‌گیرند. توالیهای شناخت شامل قطعه‌ای از هفت نوکلئوتید کاملاً محافظت‌شده به نام هپتامر هستند که در مجاورت توالیهای کدکننده V، D یا J قرار گرفته‌اند و به دنبال آنها قطعه بینابینی متشکل از ۱۲ یا ۲۳ نوکلئوتید محافظت‌نشده و سپس قطعه‌ای از ۹ نوکلئوتید کاملاً محافظت‌شده به نام نانومر واقع شده‌اند.

**Red pulp.** ساختمان آناتومیکی و عملکردی طحال شامل سینوزوئیدهای عروقی می‌باشد که در بین آنها تعداد زیادی از گلبولهای قرمز، ماکروفاژها، سلولهای دندریتی، لنفوسیت‌های پراکنده و پلاسماسلها قرار گرفته‌اند. ماکروفاژهای پولپ قرمز باعث پاکسازی میکروبها و سایر ذرات بیگانه و نیز گلبولهای قرمز آسیب دیده از خون می‌شوند.

**Regulatory T cells.** جمعیتی از سلولهای T که فعال شدن سایر سلولهای T را مهار می‌کند و در حفظ تحمل محیطی نسبت به آنتی‌ژنهای خودی نقش ضروری دارد. اکثر سلولهای T تنظیمی،  $CD4^+$  هستند و زنجیره  $\alpha$  (CD25) از پذیرنده IL-2، CTL-4 و فاکتور نسخه‌برداری Fox P<sub>3</sub> را بارز می‌کنند.

**Respiratory burst.** فرآیندی که از طریق آن واسطه‌های فعال اکسیژن نظیر آنیون سوپراکسید، رادیکال تییدروکسیل و پراکسید تییدروژن در نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شوند. انفجار تنفسی به وسیله آنزیم اکسیداز فاگوسیتی میانجیگری می‌شود و معمولاً به وسیله میانجی‌های التهابی نظیر سایتوکاین‌های  $IFN-\gamma$  و TNF یا به وسیله فرآورده‌های باکتریایی مانند LPS آغاز می‌گردد.

**Reverse transcriptase.** آنزیمی که به وسیله رتروویروسی‌هایی نظیر HIV کد می‌شود و باعث ساخته شدن یک کپی DNA از الگوی RNA ژنومی ویروس می‌گردد. نسخه‌بردار معکوس خالص شده را به طور وسیعی در تحقیقات بیولوژی مولکولی به منظور کلون کردن DNAهای مکمل کدکننده ژن مورد نظر از RNA پیامبر بکار می‌برند. از مهارکننده‌های نسخه‌بردار معکوس به عنوان داروهایی جهت درمان عفونت HIV-1 استفاده به عمل می‌آید.

**Rh blood group antigens.** سیستم پیچیده‌ای از

فراخواننده می‌شود و در آنها به وسیله فاکتورهای مبادله‌کننده GDP-GTP فعال می‌گردد. سپس GTP.Ras آبشار MAP کیناز را فعال می‌کند و منجر به بروز ژن *fos* و تشکیل فاکتور نسخه‌برداری AP-1 می‌شود.

**Reactive oxygen species (ROS).** واسطه‌های فعال اکسیژن شامل آنیون سوپراکسید، رادیکال تییدروکسیل و پراکسید تییدروژن که در فاگوسیت‌های فعال شده تولید می‌شوند. فاگوسیت‌ها از ROS جهت تولید اکسیدهای هالوژن استفاده می‌کنند که باعث آسیب به باکتریهای بلعیده شده می‌شوند. ROS ممکن است از سلولها رها شوند و پاسخهای التهابی را افزایش دهند یا آسیب بافتی ایجاد کنند.

**Reagin.** آنتی‌بادی IgE که واکنش ازدیاد حساسیت زودرس را میانجیگری می‌کند.

**Receptor editing.** فرآیندی که از طریق آن تعدادی از سلولهای B نابالغ که آنتی‌ژنهای خودی را در مغز استخوان شناسایی می‌کنند، جهت تغییر ویژگیهای Ig خود برانگیخته می‌شوند. ویرایش پذیرنده شامل فعال شدن ژنهای RAG، نوترکیبی‌های VJ بیشتر در زنجیره سبک و تولید زنجیره سبک Ig جدید می‌باشد که امکان می‌دهد تا سلول پذیرنده Ig متفاوتی را بروز دهد که خود واکنش‌گر نمی‌باشد.

**Recombination-activating gene 1 and 2 (RAG1 and RAG2).** ژنهای کدکننده پروتئینهای RAG1 و RAG2 که اجزاء مختص لنفوسیت ریکامیناز V(D)J می‌باشند و در سلولهای B و T در حال تکامل بروز می‌کنند. پروتئینهای RAG به توالیهای شناسایی‌کننده نوترکیبی متصل می‌شوند و در وقایع نوترکیبی DNA که منجر به تشکیل ژنهای Ig و TCR کارا می‌گردند، نقش اساسی ایفاء می‌کنند. بنابراین پروتئینهای RAG برای بروز پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و نیز بلوغ لنفوسیت‌های B و T مورد نیاز هستند.

**Recombination signal sequences.** توالیهای DNA خاصی که در نزدیکی قطعات V، D و J در لوکوسهای پذیرنده آنتی‌ژنی یافت می‌شوند و توسط جزء پذیرنده آنتی‌ژنی RAG-1/RAG-2 ریکامیناز V(D)J مورد شناسایی

پس از برخورد دوم با یک آنتی ژن به وجود می آید. در مقایسه با پاسخ ایمنی اولیه که پس از نخستین برخورد با آنتی ژن اتفاق می افتد، پاسخ ایمنی ثانویه با داشتن سرعت و شدت بیشتر مشخص می شود.

**Secondary immunodeficiency**. نقص ایمنی اکتسابی را ببینید.

**Second-set rejection**. رد آلوگرافت در فردی که از قبل در برابر آلوآنتی ژنهای بافت دهنده حساس شده است که علت آن دریافت پیوند یا خون از همان دهنده می باشد. برخلاف رد مرحله اول که در فردی اتفاق می افتد که از قبل در برابر آلوآنتی ژنهای دهنده حساس نشده است، رد مرحله دوم سریع بوده و در عرض ۲ تا ۳ روز اتفاق می افتد که دلیل آن وجود خاطره ایمونولوژیک می باشد.

**Secretory component**. قسمتی از دومن خارج سلولی پذیرنده پلی - Ig که بر اثر تجزیه پروتئولیتیک حاصل شده است و در ترشحات مخاطی، همچنان متصل به مولکول IgA باقی می ماند.

**Selectin**. یکی از سه پروتئین مختلف اتصال یابنده به کریبیدرات که از نظر ساختمانی وابسته به هم هستند و باعث چسبندگی لکوسیتها به سلولهای اندوتلیال می شوند. هر یک از مولکولهای سلکتین به صورت زنجیره منفرد گلیکوپروتئینی درون غشایی می باشند که واحد ساختمانی یکسانی به نام دومن لکتینی وابسته به کلسیم خارج سلولی دارند. سلکتین ها عبارتند از: سلکتین - L (CD62L) بر سطح لکوسیتها، سلکتین - P (CD62P) بر سطح پلاکتها و اندوتلیوم فعال شده، و سلکتین - E (CD62E) بر سطح اندوتلیوم فعال شده.

**Selective immunoglobulin deficiency**. نقایص ایمنی که با فقدان یک یا چندین کلاس یا زیرکلاس Ig مشخص می شوند. نقص انتخابی IgA شایعترین نقص انتخابی Ig می باشد و نقایص IgG2 و IgG3 در مرحله بعد قرار دارند. بیماران مبتلا به این بیماریها ممکن است در معرض خطر ابتلا به عفونتهای باکتریایی باشند یا حالت کاملاً طبیعی داشته باشند.

**Self MHC restriction**. محدودیت سلول های T برای شناسایی آنتی ژن های عرضه شده توسط مولکول های MHC که سلول T در طول بلوغ در تیموس با آن مواجه

آلوآنتی ژنهای پروتئینی که در روی غشای گلبولهای قرمز خون بارز می شوند و سبب واکنشهای انتقال خون و بیماری همولیتیک نوزادان می گردند. مهمترین آنتی ژن Rh از نظر بالینی، D می باشد.

**Rheumatoid arthritis**. بیماری خودایمنی که عمدتاً با آسیب التهابی به مفاصل و گاهی التهاب رگهای خونی، ریه ها و سایر بافتها مشخص می شود. سلولهای T<sup>CD4+</sup>، لنفوسیت های B و پلاسماسل ها در پوشش مفاصل ملتهب (سینوویوم) یافت می شوند و سایتوکاینهای پیش التهابی متعددی مانند IL-1 و TNF را می توان در مایع سینوویال (مفصلی) یافت.

**RIG-Like receptors (RLRs)**. پذیرنده های سیتوزولی سیستم ایمنی ذاتی که RNA ویروسی را شناسایی کرده و تولید اینترفرون های نوع I را القاء می کنند. دو نوع بهتر شناخته شده RLR ها **retinoid RIG-1** (acid-inducible gene 1) و **melanoma MDA5** (diffrentiation-associated genes) هستند.

**retinoid-related orphan receptor  $\gamma$  T ROR $\gamma$ T**. یک فاکتور نسخه برداری بیان شده و مورد نیاز برای تمایز سلول های T<sub>H</sub>17 و سلول های لنفوئیدی ذاتی نوع ۳ می باشد.

**Scavenger receptors**. خانواده ای از پذیرنده های سطحی سلول در ماکروفاژها که در ابتدا به عنوان پذیرنده هایی که باعث اندوسیتوز ذرات لیپوپروتئین با دانسیته پایین اکسید شده یا استیل شده می شوند، شناخته شده اند ولی می توانند به تعدادی از میکروبها نیز متصل شده و باعث فاگوسیتوز آنها شوند.

**SCID mouse**. نژاد موشی فاقد سلولهای B و T که به دلیل مهار اولیه در تکامل این سلولها از پیش سازهای مغز استخوان به وجود می آید. در موشهای SCID، موتاسیون در یکی از اجزاء آنزیم پروتئین کیناز وابسته به DNA وجود دارد که برای ترمیم شکستگی های DNA دورشته ای مورد نیاز می باشد. نقص این آنزیم منجر به الحاق غیرطبیعی قطعات ژنی Ig و TCR در جریان نوترکیبی و در نتیجه عدم توانایی در بروز پذیرنده های آنتی ژنی می گردد.

**Secondary immune response**. پاسخ ایمنی آداپتیوی که

می‌شود.

**Self-tolerance.** بی‌پاسخی سیستم ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژنهای خودی که تا حدود زیادی ناشی از غیرفعال شدن یا مرگ لنفوسیت‌های خود واکنش‌گراست و بر اثر برخورد با آنتی‌ژنهای خودی به وجود می‌آید. تحمل به خود، ویژگی اصلی سیستم ایمنی طبیعی است و شکست تحمل به خود منجر به بیماری‌های خودایمن می‌گردد.

**Septic shock.** عارضه غالباً کشنده عفونت حاد با باکتری‌های گرم منفی که با انتشار آنها به جریان خون (سپسیس) همراه است و با کلاپس عروقی، انعقاد داخل عروقی منتشر و ناهنجاری‌های متابولیک مشخص می‌شود. این سندرم به علت اثرات اجزاء دیواره باکتری مانند LPS یا پپتیدوگلیکان‌ها ایجاد می‌شود که به TLRهای روی انواع مختلف سلول‌ها متصل شده و بیان سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF و IL-12 را افزایش می‌دهد.

**Seroconversion.** تولید آنتی‌بادی‌های قابل ردیابی در سرم با ویژگی برای یک میکروارگانیسم که در جریان سیر یک عفونت یا در پاسخ به ایمونیزاسیون صورت می‌گیرد.

**Serology.** مطالعه آنتی‌بادی‌های خونی (سرمی) و واکنش آنها با آنتی‌ژن‌ها. اصطلاح **سرولوژی** را غالباً در مورد تشخیص بیماری‌های عفونی از طریق ردیابی آنتی‌بادی‌های اختصاصی میکروب در سرم بکار می‌برند. **Serotype.** زیررده آنتی‌ژنیکی متفاوتی از یک گونه از ارگانیسم‌های عفونی که با آزمون‌های سرولوژیک (یعنی آنتی‌بادی سرمی) می‌توان آنها را از بقیه زیررده‌ها تشخیص داد. پاسخ‌های ایمنی هومورال در برابر یک سروتایپ میکروبی (نظیر ویروس انفلوانزا) باعث محافظت در برابر سروتایپ دیگر نمی‌شوند.

**Serum.** مایع عاری از سلول که با لخته شدن خون یا پلاسما جدا می‌شود. آنتی‌بادی‌های خونی در فراکسیون سرمی یافت می‌شوند.

**Serum amyloid A (SAA).** یک پروتئین فاز حاد که غلظت سرمی آن در جریان عفونت و التهاب افزایش قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کند و دلیل آن القاء ساخت این پروتئین توسط IL-1 و TNF در کبد می‌باشد. SAA کموتاکسی لکوسیت‌ها، فاگوسیتوز و چسبندگی به سلول‌های

اندوتلیال را فعال می‌کند.

**Serum sickness.** بیماری که در اثر تزریق دوزهای بالای یک آنتی‌ژن پروتئینی به درون خون ایجاد می‌شود و با رسوب کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی (ایمنی) در دیواره رگ‌های خونی به ویژه در کلیه‌ها و مفاصل مشخص می‌گردد. رسوب کمپلکس ایمنی منجر به فعال شدن کمپلمان و فراخوانی لکوسیت‌ها و در نتیجه گلوومولونفریت و آرتریت می‌شود. بیماری سرم ابتدا در بیمارانی شناخته شد که تحت تزریقات سرم حاوی آنتی‌بادی‌های آنتی‌توکسین دیفتری قرار گرفته بودند تا جلوی بروز دیفتری گرفته شود.

**Severe combined immunodeficiency (SCID)**

بیماری‌های نقص ایمنی که در آنها لنفوسیت‌های B و T تکامل نمی‌یابند یا عملکرد مناسبی ندارند و در نتیجه اختلال در ایمنی هومورال و سلولی هر دو وجود دارد. کودکان مبتلا به SCID معمولاً در نخستین سال زندگی به عفونت‌ها مبتلا می‌شوند و بر اثر همین عفونت‌ها می‌میرند مگر اینکه نقص ایمنی درمان شود. SCID علل ژنتیکی متعددی دارد.

**Shwartzman reaction.** مدل تجربی اثرات پاتولوژیک LPS باکتریایی و TNF که برای ایجاد آن در خرگوش، دو تزریق داخل وریدی LPS به فاصله ۲۴ ساعت صورت می‌گیرد. بعد از تزریق دوم، خرگوش از انعقاد داخل عروقی منتشر و انسداد رگ‌های خونی کوچک به وسیله نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها رنج می‌برد.

**Signal transducer and activator of transcription**

(STAT). یکی از اعضای خانواده‌ای از پروتئین‌ها که در پاسخ به اتصال سایتوکاین‌ها به پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I و نوع II، به عنوان مولکول‌های سیگنال دهنده و فاکتورهای نسخه‌برداری عمل می‌کنند. STAT‌ها در سیتوزول سلول‌ها به صورت مونومرهای غیرفعال یافت می‌شوند و پس از اتصال متقاطع پذیرنده‌های سایتوکاینی، به طرف انتهاهای سیتوپلاسمی آنها فراخوانده می‌شوند و در آنجا توسط JAK‌ها تایروزین فسفریله می‌گردند. پروتئین‌های STAT فسفریله شده، تشکیل دایمر داده و به طرف هسته حرکت می‌کنند و در آنجا به توالی‌های خاصی در نواحی پروموتور ژن‌های



پروتئین‌های RAG1 و RAG2 انجام می‌شود. این فرآیند را نیز **نو ترکیبی (VDJ)** می‌نامند. **Specificity**. یکی از خواص اصلی سیستم ایمنی آداپتیو یعنی پاسخهای ایمنی در برابر آنتی‌ژنهای مختلف یا قطعات کوچکی از آنتی‌ژنهای ماکرومولکولی به وجود می‌آیند و قادر به تشخیص آنها از همدیگر می‌باشند. این ویژگی دقیق مربوط به پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیتها است که می‌توانند به یک مولکول متصل شوند ولی قادر به اتصال به مولکول دیگری که تفاوت‌های ساختمانی جزئی با مولکول اول دارد، نمی‌باشند.

**Spleen**. اندام لنفاوی ثانویه‌ای که در قسمت چپ و بالای شکم قرار دارد. طحال، جایگاه اصلی است که پاسخهای ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژنهای با منشأ خونی به وجود می‌آید. پولپ قرمز طحال شامل سینوزوئیدهای عروقی پر از خون می‌باشد که با لایه‌ای از فاگوسیت‌های فعال پوشیده شده‌اند و آنتی‌ژنهای اپسونیزه شده و گلبولهای قرمز آسیب‌دیده را می‌بلعند. پولپ سفید طحال شامل لنفوسیتها و فولیکولهای لنفاوی است که سلولهای B در آنجا فعال می‌شوند.

**Src Family kinases**. خانواده‌ای از پروتئین‌های تیروزین کیناز است که با تیروزین کینازهای Src که در سلول‌های ایمنی حضور دارند و سیگنال‌رسانی پایین دست را از طریق فسفوریلاسیون تیروزین‌های موجود در موتیف ITAM را در پاسخ‌های ایمنی آغاز می‌کنند، همولوژی دارند. Lck یک کیناز برجسته خانواده Src در سلول‌های T و Lyn در سلول‌های B می‌باشند.

**Src homology 2 (SH2) domain**. دومین ساختاری سه‌بعدی به طول تقریبی ۱۰۰ اسید آمینه که در بسیاری از پروتئینهای سیگنال‌دهنده یافت می‌شود و از طریق اتصال به فسفوتایروزین‌ها، امکان واکنشهای متقابل غیرکووالان اختصاصی با سایر پروتئینها را فراهم می‌کند. هر دومین SH2 ویژگی اتصال منحصر بفردی دارد که به وسیله اسید آمینه‌های مجاور فسفوتایروزین بر سطح پروتئین هدف مشخص می‌شود. پروتئینهای متعددی در وقایع انتقال سیگنال اولیه در لنفوسیت‌های T و B دخالت دارند که از طریق دومنهای SH2 با همدیگر وارد واکنش می‌شوند.

مختلف متصل می‌شوند و نسخه‌برداری از آنها را تحریک می‌کنند. سایتوکاینهای مختلف، STAT‌های متفاوتی را فعال می‌نمایند.

**Single chain variable fragment (single chain Fv)**. یک پلی‌پپتید مهندسی ژنتیک شده است که شامل هر دو دومین متغیر زنجیره سبک و سنگین Ig است و برای شکل‌دهی ناحیه اتصال آنتی‌بادی با اختصاصیت مشخص طراحی شده و نیز برای مصارف تحقیقاتی و یا به عنوان ناحیه اتصال به آنتی‌ژن‌های توموری در پذیرنده‌های کایمریک آنتی‌ژن (CAR) به کار می‌روند. **Single-positive thymocyte**. پیش‌ساز سلول T در حال تکامل در تیموس که یکی از مولکولهای CD4 یا CD8 ولی نه هر دو آنها را بروز می‌دهد. تیموسیت‌های یگانه مثبت به طور عمده در ناحیه مرکزی یافت می‌شوند و بر اثر تکامل از مرحله دوگانه مثبت تیموسیتها که هر دو مولکول CD4 و CD8 را بروز می‌دهند، حاصل شده‌اند. **Smallpox**. آبله بیماری که به وسیله ویروس واریولا ایجاد می‌شود. آبله نخستین بیماری عفونی است که با واکسیناسیون قابل پیشگیری بوده است و نیز نخستین بیماری است که با اجرای برنامه جهانی واکسیناسیون به طور کامل ریشه کن شده است.

**Somatic hypermutation**. موتاسیون‌های نقطه‌ای فراوانی که در زنجیره‌های سنگین و سبک Ig در سلولهای B مراکز زایگر در پاسخ به سیگنال‌های حاصل از سلول‌های T<sub>FH</sub> اتفاق می‌افتند. موتاسیون‌هایی که باعث افزایش میل پیوندی آنتی‌بادیها برای آنتی‌ژن شوند، سبب بقای انتخابی سلولهای B تولیدکننده آن آنتی‌بادیها و در نتیجه بلوغ میل پیوندی پاسخ ایمنی هومورال می‌شوند.

**Somatic recombination**. فرآیند نو ترکیبی DNA که در جریان آن ژنهای عملکردی کدکننده نواحی متغیر پذیرنده‌های آنتی‌ژنی در حین تکامل لنفوسیتها به وجود می‌آیند. تعداد بسیار کمی از توالیهای DNA به ارث رسیده یا ژرم‌لاین که در ابتدا دور از هم قرار گرفته بودند، بر اثر حذف آنزیمی توالیهای بینابینی و اتصال مجدد در کنار همدیگر قرار می‌گیرند. این فرآیند تنها در لنفوسیت‌های B یا T در حال تکامل به واسطه

پاسخ‌های ایمنی می‌باشد بیشتر شناخته شده‌اند که سلول‌های T تنظیمی هستند.

Surrogate light chains: دو پروتئین ثابت که به زنجیره‌های سنگین Ig $\mu$  در سلول‌های pre-B متصل می‌شوند تا پذیرنده سلول pre-B را به وجود آورند. دو پروتئین تشکیل‌دهنده زنجیره سبک جانشین عبارتند از: پروتئین Vpre-B که به دومن V زنجیره سبک شباهت دارد و  $\lambda 5$  که از طریق پیوند دی‌سولفیدی با زنجیره سنگین  $\mu$  اتصال کووالان برقرار می‌کند.

Switch recombination: مکانیسم مولکولی مربوط به ایزوتایپ سوئیچینگ در Ig که از طریق آن قطعه ژنی VDJ بازآرایی شده در یک سلول B تولیدکننده آنتی‌بادی با ژن C پایین دست نو ترکیبی حاصل نموده و ژن C بینابینی حذف می‌شود. وقایع نو ترکیبی DNA در نو ترکیبی سوئیچ به وسیله CD40 و سایتوکاینها تحریک می‌شوند و از طریق توالیهای نوکلئوتیدی به نام نواحی سوئیچ انجام می‌گیرند که در ایترونها کناره ۵ هر لوکوس CH واقع شده‌اند.

Syk: یک پروتئین تیروزین کیناز سیتوپلاسمی مشابه ZAP-70 در سلول‌های T که برای مراحل سیگنالینگ اولیه در فعال شدن سلول B توسط آنتی‌ژن اهمیت دارد. Syk به تیروزین‌های فسفریله شده در دم‌های سیتوپلاسمی زنجیره‌های Iq $\alpha$  و Iq $\beta$  در کمپلکس BCR متصل شده و به نوبه خود پروتئین‌های آداپتور را فسفریله می‌کند که سایر اجزای آبشار سیگنالینگ را فراخوانی می‌نمایند.

Syngeneic: یکسان از نظر ژنتیکی. تمام حیوانات یک نژاد خالص یا دوقلوهای تک تخمکی همژن هستند. Syngeneic graft: پیوند از دهنده‌ای که از نظر ژنتیکی کاملاً با گیرنده یکسان است. پیوندهای همژن می‌نامند که هرگز رد نمی‌شوند.

Synthetic vaccine: واکسنهایی که حاوی آنتی‌ژنهای مشتق از DNA نو ترکیب هستند. در حال حاضر، واکسنهای صناعی ویروس هپاتیت B و ویروس هرپس سیمپلکس کاربرد پیدا کرده‌اند.

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): تغییرات سیستمیکی که در بیماران مبتلا به

Src homology 3 (SH3) domain: دومن ساختاری سه بعدی به طول تقریبی ۶۰ اسید آمینه که در بسیاری از پروتئینهای انتقال‌دهنده سیگنال یافت می‌شود و اتصال بین پروتئینها را برقرار می‌کند. دومنهای SH3 به واحدهای پرولین متصل می‌شوند و به طور هماهنگ با دومنهای SH2 همان پروتئین عمل می‌کنند. برای نمونه، فاکتور مبادله کننده نوکلئوتید گوانین برای Ras یعنی Sos دارای هر دو دومن SH2 و SH3 می‌باشد و هر دو در اتصال Sos به پروتئین آداپتور Grb-2 شرکت می‌کنند.

Stem cell: سلول تمایز نیافته‌ای که به طور پیوسته تقسیم می‌شود و سلولهای بنیادی بیشتر و نیز سلولهای رده‌های مختلف را به وجود می‌آورد. برای نمونه، تمام سلولهای خونی از یک سلول بنیادی خونساز مشترک منشأ می‌گیرند.

STING (stimulator of IFN Genes): پروتئین آداپتوری است که در غشای شبکه اندوپلاسمی قرار دارد و از طریق حسگرهای سیتوپلاسمی DNA جهت انتقال سیگنال برای فعال سازی فاکتور نسخه برداری IRF3 به کار گرفته می‌شود تا باعث بیان ژن IFN تیپ ۱ گردد. Superantigens: پروتئینهایی که به تمام سلولهای T یک فرد که دسته یا خانواده خاصی از ژنهای V $\beta$  TCR را بروز می‌دهند، اتصال یافته و آنها را فعال می‌کنند. سوپر آنتی‌ژنها از طریق اتصال به نواحی غیر پلی مورفیکی از مولکولهای MHC کلاس II بر سطح APCها به سلولهای T عرضه می‌شوند و با نواحی ثابتی از دومنهای V $\beta$  TCR وارد واکنش می‌شوند. بسیاری از آنتریتوکسینهای استافیلوکوکی جزء سوپر آنتی‌ژنها هستند. اهمیت سوپر آنتی‌ژنها در توانایی آنها برای فعال کردن تعداد زیادی از سلولهای T است که منجر به تولید انبوه سایتوکاینها و بروز یک سندرم بالینی شبیه به شوک سپتیک می‌گردند.

Suppressor T cell: سلولهای T که فعال شدن و عملکرد سایر لنفوسیتهای T را مهار می‌نمایند. از آنجا که شناسایی سلولهای T سرکوبگر به طور واضح دشوار می‌باشد تا امروزه این اصطلاح کمتر استفاده می‌شود. در حال حاضر سلولهای T که عملکرد آنها کنترل

راکد می‌کنند. به دلیل حذف آلی ژن‌های TCR اندوژن اغلب یا تمام سلول‌های T در یک موش دارای TCR ترانس ژنیک دارای اختصاصیت آنتی ژن یکسان هستند که یک وسیله مفید برای اهداف تحقیقاتی مختلف است. سلول‌های T follicular helper (Tfh) cells. یک زیرگروه هتروژن از سلول‌های T یاریگر  $CD4^+$  موجود در فولیکول‌های لنفاوی که در ایجاد سیگنال برای سلول B در واکنش مراکز زایگر که هاپیروموتاسیون سوماتیک، ایزوتیپ سوئیچینگ و تولید سلول‌های B خاطره و پلاسماسل‌های با عمر طولانی را تحریک می‌کند، دارای اهمیت هستند. سلول‌های  $T_{FH}$ ، CXCR5، ICOS، IL-21 و BCL-6 را بیان می‌کنند.

T lymphocyte. نوعی سلول که پاسخهای ایمنی سلولی را در سیستم ایمنی آداپتیو میانجیگری می‌کند. لنفوسیت‌های T در تیموس بالغ می‌شوند، در خون گردش می‌کنند، در بافتهای لنفاوی محیطی جایگزین می‌شوند و به جایگاههای محیطی برخورد آنتی ژنی فراخوانده می‌شوند. این سلولها، پذیرنده‌های آنتی ژنی (TCRs) را بروز می‌دهند که قطعات پپتیدی پروتئینهای بیگانه را در کنار مولکولهای MHC خودی شناسایی می‌کنند. زیررده‌های عملکردی لنفوسیت‌های T شامل سلولهای T یاریگر  $CD4^+$  و CTLهای  $CD8^+$  هستند.

T-bet. یک خانواده فاکتور نسخه‌برداری T-box که به تمایز سلول‌های  $T_H1$  از سلول‌های T بکر کمک می‌کند.

T-dependent antigen. آنتی ژنی که برای تحریک پاسخ آنتی‌بادی، نیاز به هر دو دسته سلولهای B و سلولهای T یاریگر دارد. همه آنتی ژنهای وابسته به T، آنتی ژنهای پروتئینی هستند و دارای اپی توپهایی می‌باشند که تعدادی از آنها به وسیله سلولهای T و بقیه به وسیله سلولهای B مورد شناسایی قرار می‌گیرند. سلولهای T یاریگر سایتوکاینها و مولکولهای سطحی سلول را تولید می‌کنند که باعث تحریک رشد و تمایز سلولهای B به سلولهای ترشح‌کننده آنتی‌بادی می‌شوند. پاسخهای ایمنی هومورال در برابر آنتی ژنهای وابسته به T با ایزوتایپ سوئیچینگ، بلوغ میل پیوندی و خاطره مشخص می‌شوند.

Tertiary lymphoid organ. مجموعه‌ای از لنفوسیت‌ها و

عقونتهای باکتریایی منتشر دیده می‌شوند. در SIRS خفیف؛ نوتروفیلی، تب و افزایش عوامل واکنشگر فاز حاد در پلاسما وجود دارد. این تغییرات به وسیله فرآورده‌های باکتریایی مانند LPS تحریک می‌شوند و توسط سایتوکاینهای سیستم ایمنی ذاتی به وجود می‌آیند. در SIRS حاد؛ انعقاد داخل عروقی منتشر، سندرم دیسترس تنفسی بالغین و شوک سپتیک دیده می‌شود.

Systemic lupus erythematosus (SLE) بیماری خودایمن مزمن سیستمیک که به طور عمده زنان را گرفتار می‌کند و با راشهای جلدی، آرتریت، گلوبرولولونفریت، آنمی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و گرفتاری سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. در بیماران مبتلا به SLE، اتوآنتی‌بادیهای مختلفی به ویژه آنتی‌بادیهای ضد DNA یافت می‌شوند. بسیاری از تظاهرات SLE به علت تشکیل کمپلکسهای ایمنی حاوی اتوآنتی‌بادیها و آنتی ژنهای اختصاصی آنها و رسوب این کمپلکسها در رگهای خونی کوچک بافتهای مختلف به وجود می‌آیند. مکانیسم اصلی شکست تحمل به خود در SLE شناخته نشده است.

T cell receptor (TCR). پذیرنده آنتی ژنی با انتشار کلونال بر سطح لنفوسیت‌های  $CD4^+$  و  $CD8^+$  که کمپلکسهای پپتیدهای بیگانه اتصال یافته به مولکولهای MHC خودی بر سطح APCها را شناسایی می‌کنند. فراوانترین نوع TCR، هتروداایمری است متشکل از دو زنجیره پلی پپتیدی درون غشایی که از طریق پیوند دی‌سولفیدی به همدیگر متصل هستند و  $\alpha$  و  $\beta$  نامیده می‌شوند؛ هر یک از این زنجیره‌ها دارای یک دومن متغیر (V) شبه Ig - در انتهای آمینی، یک دومن ثابت (C) شبه Ig -، یک ناحیه آگریز درون غشایی و یک ناحیه سیتوپلاسمی کوتاه می‌باشند. (نوع دیگر TCR که شیوع کمتری دارد، از زنجیره‌های  $\gamma$  و  $\delta$  تشکیل شده است که بر روی زیررده کوچکی از سلولهای T یافت می‌شود و اشکال متفاوتی از آنتی ژن را شناسایی می‌کند.)

T cell receptor (TCR) transgenic mouse. یک موش با نژاد مهندسی ژنتیک شده که ژن‌های کدکننده  $\beta$  و  $\alpha$  TCR عملکردی دارای اختصاصیت منفرد و مشخص



تیموس، ماکروفاژها، سلولهای دندریتی و پیش‌سازهای مختلف سلول T (تیموسیتها) در مراحل متفاوت تمایزی آنها می‌باشد.

**T-independent antigen**. آنتی‌ژنهای غیر پروتئینی نظیر پلی‌ساکاریدها و لیپیدها که می‌توانند پاسخهای آنتی‌بادی را بدون نیاز به لنفوسیت‌های T یاریگر اختصاصی آنتی‌ژن تحریک کنند. آنتی‌ژنهای مستقل از T معمولاً اپی‌توپهای یکسان متعددی دارند که می‌توانند سبب اتصال متقاطع Ig غشایی سلولهای B و در نتیجه فعال شدن سلولها گردند. پاسخهای ایمنی هومورال در برابر آنتی‌ژنهای مستقل از T ایزو تایپ سوئیچینگ زنجیره سنگین و بلوغ میل پیوندی اندکی نشان می‌دهند، دو فرآیندی که به سیگنالهای ارسالی از سلولهای T یاریگر نیاز دارند.

**Tissue typing**. تعیین نوع آللهای MHC خاصی که در هر فرد بروز می‌کنند تا بتوان سازگاری دهندگان و گیرندگان آلوگرافت را مشخص نمود. تعیین نوع بافت که تعیین نوع HLA نیز نامیده می‌شود، معمولاً با استفاده از تایپینگ مولکولی (PCR) توالی آللهای HLA یا با روش‌های سرولوژی (لیز سلول‌های فرد با استفاده از دسته‌ای از آنتی‌بادی‌های ضد HLA) انجام می‌شود.

**TNF receptor-associated factors (TRAFs)**.

خانواده‌ای از مولکولهای آداپتور که با دومنه‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های مختلف در خانواده پذیرنده TNF نظیر TNF-RII، پذیرنده لنفوتوکسین  $\beta$  ( $LT-\beta$ ) و CD40 وارد واکنش می‌شوند. هر یک از این پذیرنده‌ها دارای یک موتیف سیتوپلاسمی می‌باشند که به TRAF‌های مختلف متصل می‌شوند و به نوبه خود باعث جلب سایر مولکولهای سیگنال‌دهنده و در نتیجه فعال شدن فاکتورهای نسخه‌برداری AP-1 و NF- $\kappa$ B می‌شوند.

**Tolerance**. بی‌پاسخی سیستم ایمنی آدپتو در برابر آنتی‌ژنها که به علت غیرفعال شدن یا مرگ لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن به وجود می‌آید و ناشی از برخورد با آنتی‌ژنها می‌باشد. تحمل نسبت به آنتی‌ژنهای خودی یکی از ویژگیهای طبیعی سیستم ایمنی آدپتو است ولی تحمل در برابر آنتی‌ژنهای بیگانه نیز ممکن است تحت

سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن سازمان یافته در داخل فولیکول‌های سلول B و نواحی سلول T که در مکان‌های التهاب مزمن ایمنی مانند سینوویوم بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید وجود دارند.

**Th1 cells**. زیررده عملکردی از سلولهای T یاریگر که دسته خاصی از سایتوکاینها مانند IFN- $\gamma$  را ترشح می‌کنند و وظیفه اصلی آنها تحریک روند دفاعی با واسطه فاگوسیتها در برابر عفونت‌ها به ویژه عفونت‌های ایجادشده توسط میکروبهای درون سلولی می‌باشد.

**Th2 cells**. زیررده عملکردی از سلولهای T یاریگر که دسته خاصی از سایتوکاینها مانند IL-3، IL-4 و IL-5 را ترشح می‌کنند و وظایف اصلی آنها تحریک واکنشهای ایمنی با واسطه IgE و ائوزینوفیل / ماست سل و نیز فروتنظیمی پاسخهای Th1 می‌باشند.

**Th17 cells**. یک زیررده عملکردی از سلول‌های T یاریگر  $CD4^+$  که مجموعه خاصی از سایتوکاین‌های التهابی را که شامل IL-17 و IL-22 می‌باشند، ترشح می‌کنند و در مقابل عفونت‌های باکتریایی خاصی محافظت ایجاد می‌کنند و پاسخ‌های پاتوژنیک را در بیماری‌های خودایمن میانجی‌گری می‌نمایند.

**Thymic epithelial cells**. سلولهای اپی‌تلیالی که در استرومای قشری و مرکزی تیموس به فراوانی یافت می‌شوند و در تکامل سلولهای T نقش اساسی ایفاء می‌کنند. سلولهای اپی‌تلیال تیموسی فاکتورهای نظیر IL-7 را ترشح می‌نمایند که برای مراحل اولیه تکامل سلولهای T مورد نیاز هستند. در جریان فرآیند گزینش مثبت، سلولهای T در حال تکامل باید پپتیدهای خودی اتصال یافته به مولکولهای MHC را در سطح سلولهای اپی‌تلیال تیموسی شناسایی کنند تا از مرگ برنامه‌ریزی شده سلول در امان بمانند.

**Thymocyte**. پیش‌ساز لنفوسیت T بالغ که در تیموس وجود دارد.

**Thymus**. اندامی متشکل از دولوب که در مדיاستینوم قدیمی قرار گرفته است و جایگاه تکامل لنفوسیت‌های T از پیش‌سازهای مشتق از مغز استخوان می‌باشد. بافت تیموس به بخشهای خارجی تر قشری و داخلی تر مرکزی تقسیم می‌شود و شامل سلولهای اپی‌تلیال استرومایی

منجر به لیز داخل عروقی گلبولهای قرمز خون و در موارد شدیدتر آسیب کلیوی، تب، شوک و انعقاد داخل عروقی منتشر شوند.

**Transgenic mouse.** موشی که یک ژن برونزاد وارد شده در ژنوم خود را بروز می دهد که برای این منظور توالی DNA اختصاصی را در پرونوکلئوس تخم های بارور شده موش تزریق می کنند. ترانس ژن ها به طور تصادفی در محل های شکستگی کروموزومی وارد شده و سپس به صورت صفات ساده مندلی به ارث می رسند. با طراحی ترانس ژن هایی که توابع تنظیمی اختصاصی بافت را دارند، می توان موش هایی تولید کرد که یک ژن خاص را تنها در بافت های خصوصی بروز می دهند. از موش های ترانس ژنیک در تحقیقات ایمونولوژی برای مطالعه اعمال سایتوکاین های مختلف، مولکول های سطحی سلول و مولکول های انتقال دهنده سیگنال درون سلولی استفاده به عمل می آید.

**Transplantation.** فرآیند انتقال سلول ها، بافت ها یا اندام ها (یعنی پیوندها) از یک فرد به فرد دیگر یا از ناحیه ای از بدن یک فرد به ناحیه دیگر بدن وی را گویند. پیوند برای درمان بیماری های مختلفی بکار می رود که در آنها اختلال عملکردی در یک بافت یا اندام وجود دارد. مانع اصلی در انجام پیوند موفق بین افراد، واکنش ایمونولوژیک (رد) در برابر بافت پیوندی می باشد.

**Transporter associated with antigen processing (TAP).** یک ناقل پپتیدی وابسته به آدنوزین تری فسفات (ATP) که باعث انتقال فعال پپتیدها از سیتوزول به محل تشکیل مولکول های MHC کلاس I در شبکه اندوپلاسمی می گردد. TAP هتروداایمری متشکل از پلی پپتیدهای TAP-1 و TAP-2 می باشد که هر دو به وسیله ژن های MHC کد می شوند. چون، وجود پپتیدها برای تشکیل پایدار مولکول های MHC کلاس I ضروری است، در نتیجه حیوانات فاقد TAP مولکول های MHC کلاس I اندکی را بر سطح خود بروز می دهند و باعث کاهش تکامل و فعال شدن سلول های  $T\ CD8^+$  می شوند.

**Tumor immunity.** محافظت در برابر پیدایش با پیشرفت تومورها توسط سیستم ایمنی. اگرچه پاسخ های ایمنی در

شرایط خاص برخورد آنتی ژنی به وجود آید. **Tolerogen.** آنتی ژنی که تحمل ایمونولوژیک ایجاد می کند، برخلاف ایمونوژن که پاسخ ایمنی را القاء می کند. بسیاری از آنتی ژن ها بسته به چگونگی تجویز آنها می توانند تولوژن یا ایمونوژن باشند. اشکال تحمل زای آنتی ژن ها شامل دوزهای بالای پروتئین ها بدون تجویز همزمان ادجوان ها، APL ها و آنتی ژن های تجویز شده از راه خوراکی می باشند.

**Toll-like receptors.** خانواده ای از پذیرنده های شناسایی کننده الگو سیستم ایمنی ذاتی که روی سطح و اندوزوم های بسیاری از انواع سلول ها بیان شده و ساختارهای میکروبی مانند اندوتوکسین و RNA ویروسی را شناسایی کرده و سیگنال هایی را ایجاد می کنند که منجر به بیان ژن های التهابی و ضد ویروسی می شود.

**Tonsils.** بافت های لنفوئیدی کپسول دار ثانویه هستند که در زیر سد اپی تلیوم در نازوفارنکس و اوروفارنکس قرار گرفته اند و شامل آدنوئیدها (لوزه های حلقی)، لوزه های کامی و لوزه های زبانی می باشند. لوزه ها محل های آغاز پاسخ های ایمنی اکتسابی به میکروب های دستگاه تنفسی فوقانی و مجاری گوارشی فوقانی می باشند.

**Toxic shock syndrome.** بیماری حادی که با شوک، پوسته پوسته شدن پوست، کونژونکتیویت و اسهال مشخص می شود و به علت استعمال تامپون به وجود می آید و ناشی از یک سوپرا آنتی ژن استافیلوکوک اورئوس می باشد.

**Transfusion.** پیوند گلبول های قرمز، پلاکت ها و یا پلاسما در گردش از یک فرد به فرد دیگر. انتقال خون به منظور درمان از دست دادن خون به علت خونریزی یا درمان نقص در یک یا چندین نوع سلول خونی به علت تولید ناکافی یا تخریب زیاد آنها بکار می رود.

**Transfusion reactions.** واکنش ایمونولوژیک در برابر فرآورده های خونی انتقال یافته که معمولاً به وسیله آنتی بادی های از پیش ساخته شده در گیرنده به وجود می آید که به آنتی ژن های سلول های خونی دهنده مانند آنتی ژن های گروه خونی ABO یا آنتی ژن های سازگاری بافتی متصل می شوند. واکنش های انتقال خون می توانند

پیوندی، می‌توان آنها را تشخیص داد. TSTAها ابتدا در سارکوم‌های القاء‌شده به وسیله مواد شیمیایی در جوندگان شناخته شدند و نشان داده شد که می‌توانند باعث رد تومورهای پیوندی با واسطه CTLها شوند.

Two-signal hypothesis. فرضیه‌ای که اکنون ثابت شده است و دلالت می‌کند بر اینکه فعال شدن لنفوسیتها به دو سیگنال مختلف نیاز دارد، سیگنال اول همان آنتی‌ژن است و سیگنال دوم فرآورده‌های میکروبی یا اجزاء پاسخهای ایمنی ذاتی در برابر میکروبها هستند. نیازمندی به آنتی‌ژن (سیگنال ۱) نامیده می‌شود) سبب می‌شود تا پاسخ ایمنی حاصل، اختصاصی باشد. نیازمندی به محرکهای اضافی که توسط میکروبها یا واکنشهای ایمنی ذاتی (سیگنال ۲) تأمین می‌شوند، سبب می‌گردد تا پاسخهای ایمنی تنها در مواقع نیاز به وجود آیند یعنی بر علیه میکروبها و سایر مواد زیان‌آور و نه در برابر مواد بی‌آزاری نظیر آنتی‌ژنهای خودی. سیگنال ۲ را کمک محرک نیز می‌نامند و اغلب به وسیله مولکولهای غشایی موجود بر سطح APCهای حرفه‌ای مانند پروتئینهای B7 تأمین می‌شود.

Type 1 diabetes mellitus. بیماری که با نقص انسولین مشخص شده و منجر به انواع مشکلات متابولیک و عروقی می‌شود. نقص انسولین ناشی از تخریب خودایمن سلول‌های B تولیدکننده انسولین در جزایر لانگرهانس پانکراس است که معمولاً در دوران کودکی رخ می‌دهد. سلول‌های CD8+ و TCD4+، آنتی‌بادی‌ها و سایتوکاین‌ها در آسیب سلول‌های جزایر پانکراس نقش دارند. این بیماری همچنین دیابت شیرین وابسته به انسولین نیز نامیده می‌شود.

Ubiquitination. اتصال کووالان کپی‌های متعددی از یک پلی‌پپتید کوچک به نام یوبی‌کوئیتین به یک پروتئین. یوبی‌کوئیتینه‌شدن سبب می‌شود تا پروتئین به هدفی برای تجزیه پروتئولیتیک توسط لیزوزوم‌ها یا پروتازوم‌ها تبدیل شود که یک مرحله اساسی در مسیر MHC کلاس I پردازش و عرضه آنتی‌ژن می‌باشد.

Uracil N-glycosylase (UNG). آنزیمی که بنیان‌های اوراسیل را از DNA برمی‌دارد. UNG نقش کلیدی در ایزوتیپ سوئیچینگ دارد و موتاسیون‌های هموزیگوت در

برابر تومورهایی که به طور طبیعی به وجود می‌آیند، قابل اثبات هستند ولی تومورها اغلب از این پاسخ‌ها فرار می‌کنند. درمان‌های جدید، مولکول‌های مهارى سلول T را مورد هدف قرار می‌دهند مانند PD-1، که باعث افزایش کارآمدی پاسخ ایمنی ضد تومور که با واسطه سلول‌های T انجام، شده است.

Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)

لنفوسیت‌هایی که از ارتشاح‌های التهابی موجود در درون و اطراف نمونه‌های به دست آمده از طریق جراحی تومورهای سفت، جدا شده‌اند و غنی از CTLهای اختصاصی تومور و سلولهای NK هستند. در یک روش تجربی درمان سرطان، TILها را در حضور دوزهای بالای IL-2 در آزمایشگاه رشد می‌دهند و سپس به بدن همان بیماران سرطانی برمی‌گردانند.

Tumor necrosis factor receptor superfamily

(TNFRSF). خانواده بزرگی از پروتئین‌های ترانس‌ممبران مشابه که به پروتئین‌های TNFSF متصل شده و سیگنال‌هایی را ایجاد می‌کنند که تکثیر، تمایز، آپوپتوز و بیان ژن‌های التهابی را تنظیم می‌کند.

Tumor necrosis factor superfamily (TNFSF)

خانواده بزرگی از پروتئین‌های ترانس‌ممبران مشابه که عملکردهای گسترده‌ای را در سلول‌های پاسخ‌دهنده انجام می‌دهند از جمله، تکثیر، تمایز، آپوپتوز و بیان ژن‌های التهابی. اعضای TNFSF به صورت معمول چه در داخل غشاء پلاسمایی و چه بعد از آزادشدن پروتئولیتیک از غشاء سلولی به صورت هموتریمر هستند و به مولکول‌های هموتریمر ابرخانواده پذیرنده TNF (TNFRSF) متصل می‌شوند که پس از آن انواع مسیرهای سیگنالینگ را آغاز می‌نمایند.

Tumor-specific antigen

آنتی‌ژنی که بروز آن تنها محدود به یک تومور خاص است و در سلولهای طبیعی یافت نمی‌شود. آنتی‌ژنهای اختصاصی تومور به عنوان آنتی‌ژنهای هدف برای پاسخهای ایمنی ضد تومور بکار می‌روند.

Tumor-specific transplantation antigen (TSTA)

آنتی‌ژنی که به وسیله سلولهای توموری تجربی در حیوانات بروز می‌کند و با القاء ردایمونولوژیک تومورهای



آن باعث سندرم هایپر IgM می شود.

**Urticaria.** تورم و قرمزی زودگذر موضعی در پوست که به علت نشت مایع و پروتئینهای پلاسما از رگهای کوچک به درون درم در جریان یک واکنش ازدیاد حساسیت زودرس به وجود می آید.

**V gene segments.** توالی DNA که دومن متغیر زنجیره سنگین یا سبک Ig یا زنجیره  $\alpha$   $\beta$   $\gamma$  یا  $\delta$  TCR را کد می کند. هر لوکوس پذیرنده آنتی ژنی، قطعات ژنی V مختلفی دارد که هر یک از آنها می توانند در جریان بلوغ لنفوسیتها با قطعات D یا J پایین دست نو ترکیبی حاصل نمایند تا ژنهای پذیرنده آنتی ژنی کارایی را به وجود آورند.

**V(D)J recombinase.** مجموعه پروتئینهای RAG1 و RAG2 که نو ترکیبی ژن پذیرنده آنتی ژن لنفوسیتها را کاتالیز می نمایند.

**Vaccine.** فرآورده ای از آنتی ژن میکروبی که اغلب با ادجوان ها ترکیب می شود و با تجویز آن به افراد، ایمنی حفاظتی بر علیه عفونتهای میکروبی به وجود می آید. آنتی ژن ممکن است به شکل میکروارگانیسم های زنده ولی غیر ویرویان، میکروارگانیسم های کشته شده، اجزاء ماکرومولکولی خالص شده میکروارگانیسم یا پلاسمیدهای حاوی DNA مکمل کدکننده یک آنتی ژن میکروبی باشد.

**Variable region.** ناحیه خارج سلولی انتهای آمینی در زنجیره های سنگین یا سبک Ig یا زنجیره های  $\alpha$   $\beta$   $\gamma$  یا  $\delta$  TCR که شامل توالیهای اسید آمینه ای متغیری هستند که در بین کلونهای مختلف لنفوسیتی فرق می کنند و مسئول ویژگی برای آنتی ژنها می باشند. توالیهای متغیر اتصال یابنده به آنتی ژن در ساختمانهای حلقوی گسترده یا قطعات بسیار متغیر قرار گرفته اند.

**Vasoactive amines.** ترکیبات غیر لیپیدی با وزن مولکولی پایین نظیر هیستامین هستند که همگی آنها دارای گروه هایی آمینی می باشند و در سلول ذخیره و سپس از گرانول های سیتوپلاسمی ماست سل ها آزاد می شوند و تعدادی از اثرات بیولوژیک واکنش های ازدیاد حساسیت فوری (آلرژی) را میانجی گری می کنند (همچنین به آنها آمین های بیوژن می گویند).

**Virus.** ارگانیسم انگلی درون سلولی اجباری ابتدایی یا ذره عفونی که شامل یک ژنوم ساده اسید نوکلئیکی می باشد که در یک کپسید پروتئینی قرار گرفته است و گاهی به وسیله یک پوشش غشایی احاطه می گردد. بسیاری از ویروسهای حیوانی بیماریزا، بیماریهای مختلفی را به وجود می آورند. پاسخهای ایمنی هومورال در برابر ویروسها می توانند جلوی آلوده شدن سلولها را بگیرند و سلولهای NK و CTLها برای کشتن سلولهای از قبل آلوده شده، مورد نیاز هستند.

**Western blot.** تکنیک ایمونولوژیکی که برای تشخیص وجود یک پروتئین در یک نمونه بیولوژیک بکار می رود. این روش از طریق جداسازی پروتئینهای موجود در نمونه با الکتروفورز، انتقال ردیفهای پروتئینی از ژل الکتروفورز به یک غشای نگهدارنده توسط اثر موئینگی (بلاتینگ)، و بالاخره تشخیص پروتئین توسط اتصال آنتی بادی اختصاصی آن پروتئین که نشاندار با آنزیم یا ماده رادیواکتیو می باشد، صورت می پذیرد.

**Wheal-and-flare reaction.** تورم و قرمزی موضعی پوست در محل یک واکنش ازدیاد حساسیت زودرس. تورم به علت افزایش نفوذپذیری رگها و قرمزی به علت افزایش میزان جریان خون موضعی به وجود می آیند و هر دو این تغییرات ناشی از میانجی های نظیر هیستامین هستند که از ماست سلهای فعال شده درم رها شده اند.

**White pulp.** بخشی از طحال که به طور عمده شامل لنفوسیتها می باشد و به صورت پوشش های لنفوی دور شریانچه ای، فولیکولها و سایر لکوسیتها مرتب شده اند. باقیمانده طحال شامل سینوزوئیدهای پوشیده شده از سلولهای فاگوسیتی و پر شده از خون به نام پولپ قرمز می باشد.

**Wiskott-Aldrich syndrome.** بیماری وابسته به X که با اگزما، ترومبوسایتوپنی (کاهش تعداد پلاکتهای خون) و نقص ایمنی مشخص می شود و به صورت افزایش استعداد ابتلا به عفونتهای باکتریایی بروز می کند. ژن معیوب یک پروتئین سیتوزولی درگیر در آبشارهای انتقال سیگنال و تنظیم اسکلت سلولی آکتین را کد می نماید. **XBP-1.** یک فاکتور نسخه برداری مورد نیاز برای پاسخ به پروتئین های تا نخورده و تکامل پلاسماسل ها.

**Xenoantigen**. آنتی‌ژن موجود بر روی پیوندی که از سایر گونه‌ها گرفته شده است.

**Xenograft** (xenogeneic graft). اندام یا بافت پیوندی که از گونه‌هایی متفاوت با گیرنده گرفته شده است. پیوند بافتهای زنوژن (مثلاً از خوک) به انسان هنوز عملی نیست زیرا مشکلات خاصی در رابطه با ردایمونولوژیک وجود دارند.

**Xenoreactive**. توصیف‌کننده سلول T یا آنتی‌بادی است که آنتی‌ژن موجود بر روی بافت پیوندی از گونه‌های دیگر (زنوآنتی‌ژن) را شناسایی کرده و به آن پاسخ می‌دهد. سلول T ممکن است مولکول MHC زنوژن دست‌نخورده یا پپتیدی مشتق از پروتئین زنوژن را در کنار مولکول MHC خودی شناسایی کند.

**X-linked agammaglobulinemia**. یک بیماری نقص ایمنی که آگاماگلوبولینمی بروتون نیز نامیده می‌شود و با توقف در مراحل اولیه بلوغ سلول B و یک فقدان Ig سرمی مشخص می‌گردد. بیماران از عفونتهای باکتریایی چرکزا رنج می‌برند. بیماری به علت وقوع موتاسیون یا حذف در ژن کدکننده Btk به وجود می‌آید، آنزیمی که در روند انتقال سیگنال در سلولهای B در حال تکامل نقش

دارد.

**X-linked hyper-IgM syndrome**. بیماری نقص ایمنی نادری که به علت وقوع موتاسیون در ژن لیگاند CD40 به وجود می‌آید و با نقص در روند ایزوتایپ سوئیچینگ زنجیره سنگین سلول B و ایمنی سلولی مشخص می‌شود. بیماران از عفونتهای باکتریایی چرکزا و عفونتهای پروتوزوئری رنج می‌برند.

**Chain**  $\zeta$  پروتئین درون غشایی که در سلولهای T به عنوان بخشی از کمپلکس TCR بروز می‌کند و حاوی ITAMهایی در انتهای سیتوپلاسمی خود می‌باشد و در جریان فعال شدن سلولهای T به پروتئین تایروزین کیناز ZAP-70 متصل می‌شود.

**Zeta-associated protein of 70 kD (ZAP-70)**. پروتئین تایروزین کیناز سیتوپلاسمی از خانواده Src که در مراحل اولیه انتقال سیگنال در جریان فعال شدن سلولهای T با آنتی‌ژن نقش اساسی دارد. ZAP-70 به تایروزین‌های فسفریله در انتهای سیتوپلاسمی زنجیره  $\zeta$  کمپلکس TCR متصل می‌شود و به نوبه خود باعث فسفریله شدن پروتئینهای آداپتوری می‌شود که سایر اجزاء آبشار انتقال سیگنال را جلب می‌کنند.

# پیوست

## I

### ویژگی‌های اصلی مولکول‌های CD

The following list includes selected CD molecules that are referred to in the text. Many cytokines and cytokine receptors have been assigned CD numbers, but we refer to these

by the more descriptive cytokine designation, and these are listed in Appendix II. A complete and up-to-date listing of CD molecules may be found at <http://www.hcdm.org>.

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD1a-d	36-44 kD; class I MHC-like Ig superfamily; $\beta_2$ -microglobulin associated	Thymocytes, DCs	Presentation of nonpeptide (lipid and glycolipid) antigens to iNKT cells
CD1e	44 kD; class I MHC-like; $\beta_2$ -microglobulin associated	DCs	Same as CD1a
CD2 (LFA-2)	50 kD; Ig superfamily	T cells, NK cells	Adhesion molecule (binds CD58); T cell activation; CTL- and NK cell-mediated lysis
CD3 $\gamma$	25-28 kD; associated with CD3 $\delta$ and CD3 $\epsilon$ in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	T cells	Cell surface expression of and signal transduction by the T cell antigen receptor
CD3 $\delta$	20 kD; associated with CD3 $\gamma$ and CD3 $\epsilon$ in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	T cells	Cell surface expression of and signal transduction by the T cell antigen receptor
CD3 $\epsilon$	23 kD; associated with CD3 $\delta$ and CD3 $\gamma$ in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	T cells	Cell surface expression of and signal transduction by the T cell antigen receptor
CD4	55 kD; Ig superfamily	Class II MHC-restricted T cells; some macrophages	Coreceptor in class II MHC-restricted antigen-induced T cell activation (binds to class II MHC molecules); thymocyte development; receptor for HIV
CD5	67 kD; scavenger receptor family	T cells; B-1 B cell subset	Signaling molecule
CD8 $\alpha$	34 kD; expressed as a homodimer or heterodimer with CD8 $\beta$	Class I MHC-restricted T cells; subset of DCs	Coreceptor in class I MHC-restricted antigen-induced T cell activation (binds to class I MHC molecules); thymocyte development

*Continued*



CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD8 $\beta$	34 kD, expressed as a heterodimer with CD8 $\alpha$ , Ig superfamily	Class I MHC-restricted T cells	Same as CD8 $\alpha$
CD10	100 kD; type II membrane protein	Immature and some mature B cells; lymphoid progenitors, granulocytes	Metalloproteinase; unknown function in the immune system
CD11a (LFA-1 $\alpha$ chain)	180 kD, noncovalently linked to CD18 to form LFA-1 integrin	Leukocytes	Cell-cell adhesion; binds to ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), and ICAM-3 (CD50)
CD11b (Mac-1, CR3 $\alpha$ chain)	165 kD; noncovalently linked to CD18 to form MAC-1 integrin	Granulocytes, monocytes, macrophages, DCs, NK cells	Phagocytosis of iC3b-coated particles; neutrophil and monocyte adhesion to endothelium (binds CD54) and extracellular matrix proteins
CD11c (p150 95, CR4 $\alpha$ chain, integrin $\alpha$ x)	145 kD; noncovalently linked to CD18 to form p150,95 integrin	DCs, monocytes, macrophages, granulocytes, NK cells	Similar functions as CD11b
CD14	53 kD; GPI linked	DCs, monocytes, macrophages, granulocytes	Binds complex of LPS and LPS-binding protein DCs and displays LPS to TLR4; required for LPS-induced macrophage activation
CD16a (Fc $\gamma$ RIIA)	50–70 kD; transmembrane protein; Ig superfamily	NK cells, macrophages	Binds Fc region of IgG; phagocytosis and antibody-dependent cellular cytotoxicity
CD16b (Fc $\gamma$ RIIB)	50–70 kD; GPI linked; Ig superfamily	Neutrophils	Binds Fc region of IgG; synergy with Fc $\gamma$ RII in immune complex-mediated neutrophil activation
CD18	95 kD; noncovalently linked to CD11a, CD11b, or CD11c to form $\beta_2$ integrins	Leukocytes	See CD11a, CD11b, CD11c
CD19	95 kD; Ig superfamily	Most B cells	B cell activation; forms a coreceptor complex with CD21 and CD81 that delivers signals that synergize with signals from B cell antigen receptor complex
CD20	35–37 kD; Membrane-spanning 4A (MS4A) family	B cells	Unknown; target for B cell-depleting antibody
CD21 (CR2, C3d receptor)	145 kD; regulators of complement activation (RCA) family	Mature B cells, follicular DCs	Receptor for complement fragment C3d; forms a coreceptor complex with CD19 and CD81 that delivers activating signals in B cells; receptor for Epstein-Barr virus
CD22 (Siglec-2)	130–140 kD; Ig superfamily; sialoadhesin family; ITIM in cytoplasmic tail	B cells	Regulation of B cell activation; adhesion molecule
CD23 (Fc $\epsilon$ RII)	45 kD; C-type lectin	Activated B cells, monocytes, macrophages	Low-affinity Fc $\epsilon$ receptor, induced by IL-4; function unknown
CD25 (IL-2 receptor $\alpha$ chain)	55 kD; noncovalently associated with IL-2R $\beta$ (CD122) and IL-2R $\gamma$ (CD132) chains to form a high-affinity IL-2 receptor	Activated T and B cells, regulatory T cells (Treg)	Binds IL-2 and promotes responses to low concentrations of IL-2
CD28	Homodimer of 44-kD chains; Ig superfamily	T cells (all CD4 $^{+}$ and >50% of CD8 $^{+}$ cells in humans; all mature T cells in mice)	Receptor on T cells for costimulatory molecules CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2)

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD29	130 kD; noncovalently linked to CD49a-d chains to form VLA ( $\beta_1$ ) integrins	T cells, B cells, monocytes, granulocytes	Leukocyte adhesion to extracellular matrix proteins and endothelium (see CD49)
CD30 (TNFRSF8)	120 kD; TNFR superfamily	Activated T and B cells; NK cells, monocytes, Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease	Unknown
CD31 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 [PECAM-1])	130–140 kD; Ig superfamily	Platelets, monocytes, granulocytes, B cells, endothelial cells	Adhesion molecule involved in leukocyte transmigration through endothelium
CD32 (Fc $\gamma$ RII)	40 kD; Ig superfamily; ITIM in cytoplasmic tail; A, B, and C forms are products of different but homologous genes	B cells, macrophages, DCs, granulocytes	Fc receptor for aggregated IgG; acts as inhibitory receptor that blocks activation signals in B cells and other cells
CD34	105–120 kD; sialomucin	Precursors of hematopoietic cells; endothelial cells in high endothelial venules	Unknown
CD35 (type 1 complement receptor, CR1)	190–285 kD (four products of polymorphic alleles); regulator of complement activation family	Granulocytes, monocytes, erythrocytes, B cells, follicular DCs, some T cells	Binds C3b and C4b; promotes phagocytosis of C3b- or C4b-coated particles and immune complexes; regulates complement activation
CD36	85–90 kD	Platelets, monocytes, macrophages, endothelial cells	Scavenger receptor for oxidized low-density lipoprotein; platelet adhesion; phagocytosis of apoptotic cells
CD40	Homodimer of 44- to 48-kD chains; TNFR superfamily	B cells, macrophages, DCs, endothelial cells	Binds CD154 (CD40L); role in T cell-mediated activation of B cells, macrophages, and DCs
CD43 (Sialophorin, leukosialin)	95–135 kD; sialomucin	Leukocytes (except circulating B cells)	Unknown
CD44	80 to >100 kD, highly glycosylated	Leukocytes, erythrocytes	Binds hyaluronan; involved in leukocyte adhesion to endothelial cells and extracellular matrix
CD45 (leukocyte common antigen [LCA], B220)	Multiple isoforms, 180–220 kD (see CD45R); protein tyrosine phosphatase receptor family; fibronectin type III family	Hematopoietic cells	Tyrosine phosphatase that regulates T and B cell activation
CD45R	CD45RO: 180 kD; CD45RA: 220 kD; CD45RB: 190, 205, and 220 kD isoforms	CD45RO: memory T cells; subset of B cells, monocytes, macrophages CD45RA: naive T cells, B cells, monocytes CD45RB: B cells, subset of T cells	See CD45
CD46 (membrane cofactor protein [MCP])	52–58 kD; regulators of complement activation family	Leukocytes, epithelial cells, fibroblasts	Regulation of complement activation
CD47	47–52 kD; Ig superfamily	All hematopoietic cells, epithelial cells, endothelial cells, fibroblasts	Leukocyte adhesion, migration, activation; "Don't eat me" signal to phagocytes
CD49d	150 kD; noncovalently linked to CD29 to form VLA-4 ( $\alpha_4\beta_1$ integrin)	T cells, monocytes, B cells, NK cells, eosinophils, DCs, thymocytes	Leukocyte adhesion to endothelium and extracellular matrix; binds to VCAM-1 and MAdCAM-1; binds fibronectin and collagens

Continued

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD52	66 kD, GPI-linked protein	B cells, T cells, monocytes, DCs, sperm cells	Binds SIGLEC10, negative charges may prevent cell adhesion; target for immunotherapy of lymphomas and T cell depletion
CD54 (ICAM-1)	75–114 kD, Ig superfamily	T cells, B cells, monocytes, endothelial cells (cytokine inducible)	Cell-cell adhesion; ligand for CD11aCD18 (LFA-1) and CD11bCD18 (Mac-1); receptor for rhinovirus
CD55 (decay-accelerating factor [DAF])	55–70 kD; GPI linked; regulators of complement activation family	Broad	Regulation of complement activation
CD58 (leukocyte function-associated antigen 3 [LFA-3])	55–70 kD, GPI-linked or integral membrane protein	Broad	Leukocyte adhesion; binds CD2
CD59	18–20 kD; GPI linked	Broad	Binds C9; inhibits formation of complement membrane attack complex
CD62E (E-selectin)	115 kD, selectin family	Endothelial cells	Leukocyte-endothelial adhesion; homing of leukocytes to inflamed tissues
CD62L (L-selectin)	74–95 kD; selectin family	B cells, T cells, monocytes, granulocytes, some NK cells	Leukocyte-endothelial adhesion; homing of naive T cells to lymph nodes
CD62P (P-selectin)	140 kD, selectin family	Platelets, endothelial cells (present in granules, translocated to cell surface on activation)	Leukocyte adhesion to endothelium, platelets; binds CD162 (PSGL-1)
CD64 (FcγRI)	72 kD; Ig superfamily; noncovalently associated with the FcR common γ chain	Monocytes, macrophages, activated neutrophils	High-affinity Fcγ receptor; role in phagocytosis, ADCC, macrophage activation
CD66e (carcinoembryonic antigen [CEA])	180–220 kD; Ig superfamily; CEA family	Colonic and other epithelial cells	Adhesion of epithelial cells?; clinical marker of carcinoma burden
CD69	23 kD; C-type lectin	Activated B cells, T cells, NK cells, neutrophils	Binds to and impairs surface expression of S1PR1, thereby promoting retention of activated lymphocytes in lymphoid organs and nonlymphoid tissues
CD74 (class II MHC invariant chain [I <sub>i</sub> ])	33-, 35-, and 41-kD isoforms	B cells, DCs, macrophages	Binds to and directs intracellular sorting of newly synthesized class II MHC molecules
CD79a (Igα)	33, 45 kD; forms dimer with CD79β; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	Mature B cells; pre-B cells	Required for cell surface expression of and signal transduction by the B cell and pre-B receptor complex
CD79b (Igβ)	37–39 kD; forms dimer with CD79α; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	Mature B cells; pre-B cells	Required for cell surface expression of and signal transduction by the B cell and pre-B receptor complex
CD80 (B7-1)	60 kD; Ig superfamily	DCs, activated B cells and macrophages	Costimulator for T lymphocyte activation; ligand for CD28 and CD152 (CTLA-4)
CD81 (target for anti-proliferative antigen 1 [TAPA-1], TSPAN-28)	26 kD; tetraspanin family	T cells, B cells, NK cells, DCs, thymocytes, endothelial cells	B cell activation; forms a coreceptor complex with CD19 and CD21 that delivers signals that synergize with signals from the B cell antigen receptor complex



CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD86 (B7-2)	80 kD; Ig superfamily	B cells, monocytes; DCs; some T cells	Costimulator for T lymphocyte activation; ligand for CD28 and CD152 (CTLA-4)
CD88 (C5a receptor)	43 kD; G protein-coupled, seven membrane-spanning receptor family	Granulocytes, monocytes, DCs, mast cells	Receptor for C5a complement fragment; role in complement-induced inflammation
CD89 (Fc $\alpha$ receptor [Fc $\alpha$ R])	55–75 kD; Ig superfamily; noncovalently associated with the common Fc $\gamma$ chain	Granulocytes, monocytes, macrophages, T cell subset, B cell subset	Binds IgA and C reactive protein; function not clear
CD90 (Thy-1)	25–35 kD; GPI linked; Ig superfamily	Thymocytes, peripheral T cells (mice), CD34 <sup>+</sup> hematopoietic progenitor cells, neurons	Marker for T cells; unknown function
CD94	43 kD; C-type lectin; on NK cells, covalently assembles with other C-type lectin molecules (NKG2)	NK cells; subset of CD8 <sup>+</sup> T cells	CD94/NKG2 complex functions as an NK cell inhibitory receptor; binds HLA-E class I MHC molecules
CD95 (FAS)	Homotrimer of 45-kD chains; TNFR superfamily	Broad	Binds FAS ligand; delivers signals leading to apoptotic death
CD102 (ICAM-2)	55–65 kD; Ig superfamily	Endothelial cells, lymphocytes, monocytes, platelets	Ligand for CD11aCD18 (LFA-1); cell-cell adhesion
CD103 ( $\alpha$ $\epsilon$ integrin subunit)	Dimer of 150- and 25-kD subunits; noncovalently linked to $\beta$ $\gamma$ integrin subunit to form $\alpha$ $\epsilon$ $\beta$ $\gamma$ integrin	Intraepithelial lymphocytes, other cell types	Role in T cell homing to and retention in mucosa; binds E-cadherin
CD106 (vascular cell adhesion molecule 1 [VCAM-1])	100–110 kD; Ig superfamily	Endothelial cells, macrophages, FDCs, marrow stromal cells	Adhesion of cells to endothelium; receptor for CD49dCD29 (VLA-4) integrin; role in lymphocyte trafficking, activation
CD134 (OX40, TNFRSF4)	29 kD; TNFR superfamily	Activated T cells	Receptor for T cell CD252; T cell costimulation
CD141 (BDCA-3, CLEC9A, thrombomodulin)	60 kD; EGF-like domains	Cross-presenting DCs, monocytes, endothelial cells	Binds thrombin and prevents blood coagulation
CD150 (Signaling lymphocyte activation molecule [SLAM])	37 kD; Ig superfamily	Thymocytes, activated lymphocytes, DCs, endothelial cells	Activation of B and T cells
CD152 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 [CTLA-4])	33, 50 kD; Ig superfamily	Activated T lymphocytes, regulatory T cells	Mediates suppressive function of regulatory T cells; inhibits T cell responses; binds CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2) on antigen-presenting cells
CD154 (CD40 ligand [CD40L])	Homotrimer of 32- to 39-kD chains; TNF superfamily	Activated CD4 <sup>+</sup> T cells	Activation of B cells, macrophages, and endothelial cells; ligand for CD40
CD158 (killer cell Ig-like receptor [KIR])	50, 58 kD; Ig superfamily; KIR family; ITIMs or ITAMs in cytoplasmic tail	NK cells, T cell subset	Inhibition or activation of NK cells on interaction with appropriate class I HLA molecules
CD159a (NKG2A)	43 kD; C-type lectin; ITIM in cytoplasmic tail; forms heterodimer with CD94	NK cells, T cell subset	Inhibition or activation of NK cells on interaction with class I HLA molecules
CD159c (NKG2C)	40 kD; C-type lectin; forms heterodimer with CD94	NK cells	Activation of NK cells on interaction with the appropriate class I HLA molecules

Continued

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD162 (P-selectin glycoprotein ligand 1 [PSGL-1])	Homodimer of 120-kD chains; sialomucin	T cells, monocytes, granulocytes, some B cells	Ligand for selectins (CD62P, CD62L); adhesion of leukocytes to endothelium
CD178 (FAS ligand [FASL])	Homotrimer of 31-kD subunits; TNF superfamily	Activated T cells	Ligand for CD95 (FAS); triggers apoptotic death
CD206 (mannose receptor)	166 kD; C-type lectin	Macrophages	Binds terminal mannose-containing glycoproteins on pathogens; mediates macrophage endocytosis of glycoproteins and phagocytosis of bacteria, fungi, and other pathogens
CD223 (Lymphocyte-activation gene 3 [LAG3])	57.4 kD; Ig superfamily;	T cells, NK cells, B cells, plasmacytoid DCs	Binds class II MHC and galectin-3; negatively regulates T cell activation
CD244 (2B4)	41 kD; Ig superfamily; CD2/CD48/CD58 family; SLAM family	NK cells, CD8 T cells, $\gamma\delta$ T cells	Receptor for CD148; modulates NK cell cytolytic activity
CD247 (TCR $\zeta$ chain)	18 kD; ITAMs in cytoplasmic tail	T cells; NK cells	Signaling chain of TCR- and NK cell-activating receptors
CD252 (OX40 ligand)	21 kD; TNF superfamily	DCs, macrophages, B cells	Ligand for CD134 (OX40, TNFRSF4); costimulates T cells
CD267 (TACI)	31 kD; TNFR superfamily	B cells	Receptor for cytokines BAFF and APRIL; mediates B cell survival
CD268 (BAFF receptor)	19 kD; TNFR superfamily	B cells	Receptor for BAFF; mediates B cell survival
CD269 (B cell maturation antigen [BCMA])	20 kD; TNFR superfamily	B cells	Receptor for BAFF and APRIL; mediates B cell survival
CD273 (PD-L2)	25 kD; Ig superfamily; structurally homologous to B7	DCs, monocytes, macrophages	Ligand for PD-1; inhibits T cell activation
CD274 (PD-L1)	33 kD; Ig superfamily; structurally homologous to B7	Leukocytes, other cells	Ligand for PD-1; inhibits T cell activation
CD275 (ICOS ligand)	60 kD; Ig superfamily; structurally homologous to B7	B cells, DCs, monocytes	Binds ICOS (CD278); T cell costimulation; Tfh cell development and function
CD278 (inducible costimulator [ICOS])	55–60 kD; Ig superfamily; structurally homologous to CD28	Activated T cells	Binds ICOS-L (CD275); T cell costimulation; Tfh cell development and function
CD279 (PD-1)	55 kD; Ig superfamily; structurally homologous to CD28	Activated T and B cells	Binds PD-L1 and PD-L2; inhibits T cell activation
CD303 (BDCA2, CLEC4C)	25 kD; C-type lectin superfamily	Plasmacytoid DCs	Binds to microbial carbohydrates; inhibits DC activation
CD304 (BDCA4, neuropilin)	103 kD; complement-binding, coagulation factor V/VIII, and meprin domains	Plasmacytoid DCs, many other cell types	Vascular endothelial growth factor A receptor
CD314 (NKG2D)	42 kD; C-type lectin	NK cells, activated CD8 <sup>+</sup> T cells, NKT cells, some myeloid cells	Binds MHC class I, and the class I-like molecules MIC-A, MIC-B, Rae1, and ULBP4; role in NK cell and CTL activation
CD319 (SLAMF7, CS1)	35 kD; SLAM family	Plasma cells, NK cells, activated CD8 <sup>+</sup> T cells	Homophilic receptor; may play a role in activation of B and NK cells; target for immunotherapy of myeloma

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD357 (GITR, TNFRSF18)	26 kD; TNFR superfamily	CD4 <sup>+</sup> and CD8 <sup>+</sup> T cells, Treg	Role in Treg function?
CD363 (type 1 sphingosine 1-phosphate receptor 1 [S1PR1])	42.8 kD; G protein-coupled, seven membrane-spanning receptor family	Lymphocytes, endothelial cells	Binds sphingosine 1-phosphate and mediates chemotaxis of lymphocytes out of lymphoid organs
CD365 (hepatitis A virus cellular receptor 1 [HAVCR1], TIM-1)	38.7 kD; Ig superfamily, T cell transmembrane, Ig, and mucin family, T cell transmembrane, immunoglobulin, and mucin family	T cells, kidney and testis	Receptor for several viruses; modulation of T cell responses
CD366 (hepatitis A virus cellular receptor 2 [HAVCR2], TIM-3)	33.4 kD; Ig superfamily, Ig superfamily, T cell transmembrane, Ig, and mucin family, T cell transmembrane, immunoglobulin, and mucin family	T cells, macrophages, DCs, NK cells	Receptor for several viruses; binds phosphatidylserine on apoptotic cells; inhibits of T cell responses
CD369 (CLEC7A, DECTIN 1)	27.6 kD; C-type lectin family	DCs, monocytes, macrophages, B cells	Pattern receptor specific for fungal and bacterial cell wall glucans

*ADCC*, Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; *APRIL*, a proliferation-inducing ligand; *BAFF*, B cell-activating factor belonging to the TNF family; *CTL*, cytotoxic T lymphocyte; *DCs*, dendritic cells; *EGFR*, epidermal growth factor receptor; *FDCs*, follicular dendritic cells; *GITR*, glucocorticoid-induced TNFR-related; *gp*, glycoprotein; *GPI*, glycosylphosphatidylinositol; *HLA*, human leukocyte antigen; *HIV*, human immunodeficiency virus; *ICAM*, intercellular adhesion molecule; *Ig*, immunoglobulin; *IL*, interleukin; *iNK*, invariant natural killer; *ITAM*, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; *ITIM*, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif; *LFA*, lymphocyte function-associated antigen; *LPS*, lipopolysaccharide; *MAdCAM*, mucosal addressin cell adhesion molecule; *MHC*, major histocompatibility complex; *NK* cells, natural killer cells; *NKT*, NK T cells; *PAMPs*, pathogen-associated molecular patterns; *PD-1*, programmed cell death protein-1; *PSGL-1*, P-selectin glycoprotein ligand 1; *SLAM*, signaling lymphocytic activation molecule; *TACI*, transmembrane activator and CAML interactor; *TCR*, T cell receptor; *Tfh*, T follicular helper; *TLR*, Toll-like receptor; *TNF*, tumor necrosis factor; *TNFR*, TNF receptor; *Treg*, regulatory T cell; *VCAM*, vascular cell adhesion molecule; *VLA*, very late activation. The lowercase letters affixed to some CD numbers refer to CD molecules that are encoded by multiple genes or that belong to families of structurally related proteins.



# پیوست

## II

### سایتوکاین‌ها (CYTOKINES)

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits <sup>a</sup>	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
<b>Type I Cytokine Family Members</b>			
Interleukin-2 (IL-2)	T cells	CD25 (IL-2R $\alpha$ ) CD122 (IL-2R $\beta$ ) CD132 ( $\gamma$ c)	<i>T cells:</i> Proliferation and differentiation into effector and memory cells; promotes regulatory T cell development, survival, and function <i>NK cells:</i> Proliferation, activation
Interleukin-3 (IL-3)	T cells	CD123 (IL-3R $\alpha$ ) CD131 ( $\beta$ c)	<i>Immature hematopoietic progenitors:</i> Induced maturation of all hematopoietic lineages
Interleukin-4 (IL-4)	CD4 <sup>+</sup> T cells (Th2, Tfh), mast cells	CD124 (IL-4R $\alpha$ ) CD132 ( $\gamma$ c)	<i>B cells:</i> Isotype switching to IgE, IgG4 (in humans; IgG1 in mice) <i>T cells:</i> Th2 differentiation, proliferation <i>Macrophages:</i> Alternative activation and inhibition of IFN- $\gamma$ -mediated classical activation
Interleukin-5 (IL-5)	CD4 <sup>+</sup> T cells (Th2), ILC2s	CD125 (IL-5R $\alpha$ ) CD131 ( $\beta$ c)	<i>Eosinophils:</i> Activation, increased generation
Interleukin-6 (IL-6)	Macrophages, DCs, endothelial cells, T cells	CD126 (IL-6R $\alpha$ ) CD130 (gp130)	<i>Liver:</i> Synthesis of acute-phase proteins <i>B cells:</i> Proliferation of antibody-producing cells <i>T cells:</i> Th17 differentiation
Interleukin-7 (IL-7)	Fibroblasts, bone marrow stromal cells	CD127 (IL-7R) CD132 ( $\gamma$ c)	<i>Immature lymphoid progenitors:</i> Proliferation of early T and B cell progenitors <i>T lymphocytes:</i> Survival of naive and memory cells
Interleukin-9 (IL-9)	CD4 <sup>+</sup> T cells	CD129 (IL-9R) CD132 ( $\gamma$ c)	<i>Mast cells, B cells, T cells, and tissue cells:</i> Survival and activation
Interleukin-11 (IL-11)	Bone marrow stromal cells	IL-11R $\alpha$ CD130 (gp130)	Production of platelets
Interleukin-12 (IL-12): IL-12A (p35) IL-12B (p40)	Macrophages, DCs	CD212 (IL-12R $\beta$ 1) IL-12R $\beta$ 2	<i>T cells:</i> Th1 differentiation <i>NK cells and T cells:</i> IFN- $\gamma$ synthesis, increased cytotoxic activity

Continued

<b>Cytokine and Subunits</b>	<b>Principal Cell Source</b>	<b>Cytokine Receptor and Subunits*</b>	<b>Principal Cellular Targets and Biologic Effects</b>
Interleukin-13 (IL-13)	CD4 <sup>+</sup> T cells (Th2), NKT cells, ILC2s, mast cells	CD213a1 (IL-13R $\alpha$ 1) CD213a2 (IL-13R $\alpha$ 2) CD132 ( $\gamma$ c)	<i>B cells</i> : Isotype switching to IgE <i>Epithelial cells</i> : Increased mucus production <i>Macrophages</i> : Alternative activation
Interleukin-15 (IL-15)	Macrophages, other cell types	IL-15R $\alpha$ CD122 (IL-2R $\beta$ ) CD132 ( $\gamma$ c)	<i>NK cells</i> : Proliferation <i>T cells</i> : Survival and proliferation of memory CD8 <sup>+</sup> cells
Interleukin-21 (IL-21)	Th2 cells, Th17 cells, Tfh cells	CD360 (IL-21R) CD132 ( $\gamma$ c)	<i>B cells</i> : Activation, proliferation, and differentiation in the germinal center reaction
Interleukin-23 (IL-23): IL-23A (p19) IL-12B (p40)	Macrophages, DCs	IL-23R CD212 (IL-12R $\beta$ 1)	<i>T cells</i> : Differentiation and expansion of Th17 cells
Interleukin-27 (IL-27): IL-27 (p28) EBI3 (IL-27B)	Macrophages, DCs	IL-27R $\alpha$ CD130 (gp130)	<i>T cells</i> : Enhancement of Th1 differentiation; inhibition of Th17 differentiation <i>NK cells</i> : Activation, IFN- $\gamma$ synthesis
Stem cell factor (c-KIT ligand)	Bone marrow stromal cells	CD117 (KIT)	<i>Pluripotent hematopoietic stem cells</i> : Induced maturation of all hematopoietic lineages
Granulocyte CSF (G-CSF, CSF3)	Macrophages, fibroblasts, endothelial cells	CD114 (CSF3R)	<i>Committed hematopoietic progenitors</i> : Maturation of granulocytes
Granulocyte-monocyte CSF (GM-CSF)	T cells, macrophages, endothelial cells, fibroblasts	CD116 (GM-CSFR $\alpha$ ) CD131 ( $\beta$ c)	<i>Immature and committed progenitors, mature macrophages</i> : Induced maturation of granulocytes and monocytes, macrophage activation
Monocyte CSF (M-CSF, CSF1)	Macrophages, endothelial cells, bone marrow cells, fibroblasts	CD115 (CSF1R)	<i>Committed hematopoietic progenitors</i> : Maturation of monocytes
Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)	Keratinocytes, bronchial epithelial cells, fibroblasts, smooth muscle cells, endothelial cells, mast cells, macrophages, granulocytes, and DCs	TSLP-receptor CD127 (IL-7R)	<i>DCs</i> : Activation <i>Eosinophils</i> : Activation <i>Mast cells</i> : Cytokine production <i>T cells</i> : Th2 differentiation
<b>Type II Cytokine Family Members</b>			
IFN- $\alpha$ (type I IFN; multiple proteins)	Plasmacytoid DCs, macrophages	IFNAR1 CD118 (IFNAR2)	<i>All cells</i> : Antiviral state, increased class I MHC expression <i>NK cells</i> : Activation
IFN- $\beta$ (type I IFN)	Fibroblasts, plasmacytoid DCs	IFNAR1 CD118 (IFNAR2)	<i>All cells</i> : Antiviral state, increased class I MHC expression <i>NK cells</i> : Activation

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits <sup>a</sup>	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
IFN- $\gamma$ (type II IFN)	T cells (Th1, CD8 <sup>+</sup> T cells), NK cells, ILC1s	CD119 (IFNGR1) IFNGR2	<i>Macrophages</i> : Classical activation (increased microbicidal functions) <i>B cells</i> : Isotype switching to opsonizing and complement-fixing IgG subclasses (in mice, not humans) <i>T cells</i> : Th1 differentiation <i>Various cells</i> : Increased expression of class I and class II MHC molecules, increased antigen processing and presentation to T cells
Interleukin-10 (IL-10)	Macrophages, T cells (mainly regulatory T cells)	CD210 (IL-10R $\alpha$ ) IL-10R $\beta$	<i>Macrophages, DCs</i> : Inhibition of expression of IL-12, costimulators, and class II MHC
Interleukin-22 (IL-22)	Th17 cells, ILC3s	IL-22R $\alpha$ 1 or IL-22R $\alpha$ 2 IL-10R $\beta$ 2	<i>Epithelial cells</i> : Production of defensins, increased barrier function <i>Hepatocytes</i> : Survival
Interferon- $\lambda$ s (type III IFNs)	DCs	IFNLR1 (IL-28R $\alpha$ ) CD210B (IL-10R $\beta$ 2)	<i>Epithelial cells</i> : Antiviral state
Leukemia inhibitory factor (LIF)	Embryonic trophoectoderm, bone marrow stromal cells	CD118 (LIFR) CD130 (gp130)	<i>Stem cells</i> : Block in differentiation
Oncostatin M	Bone marrow stromal cells	OSMR CD130 (gp130)	<i>Endothelial cells</i> : Upregulation of cytokine and adhesion molecule expression <i>Intestinal stromal cells</i> : production of inflammatory cytokines, chemokines <i>Cancer cells</i> : Inhibition of proliferation
<b>Tumor Necrosis Factor (TNF) Superfamily Cytokines<sup>b</sup></b>			
APRIL (CD256, TNFSF13)	T cells, DCs, monocytes, follicular DCs	TACI (TNFRSF13B) or BCMA (TNFRSF17)	<i>B cells</i> : Survival, proliferation
BAFF (CD257, TNFSF13B)	DCs, monocytes, follicular DCs, B cells	BAFF-R (TNFRSF13C) or TACI (TNFRSF13B) or BCMA (TNFRSF17)	<i>B cells</i> : Survival, proliferation
Tumor necrosis factor (TNF, also called TNF- $\alpha$ ; TNFSF2)	Macrophages, NK cells, T cells	CD120a (TNFR1, TNFRSF1) or CD120b (TNFR2, TNFRSF2)	<i>Endothelial cells</i> : Activation (inflammation, coagulation) <i>Neutrophils</i> : Activation <i>Hypothalamus</i> : Fever <i>Muscle, fat</i> : Catabolism (cachexia)
Lymphotoxin- $\alpha$ (LT $\alpha$ , TNFSF1)	T cells, B cells	CD120a (TNFR1, TNFRSF1) or CD120b (TNFR2, TNFRSF2)	Same as TNF
Lymphotoxin- $\alpha\beta$ (LT $\alpha\beta$ , LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2)	T cells, NK cells, follicular B cells, lymphoid inducer cells	LT $\beta$ R	<i>Lymphoid tissue stromal cells and follicular DCs</i> : Chemokine expression and lymphoid organogenesis
<b>Interleukin (IL)-1 Family Cytokines</b>			
Interleukin-1 $\alpha$ (IL-1 $\alpha$ )	Macrophages, DCs, fibroblasts, endothelial cells, keratinocytes, hepatocytes	CD121a (IL-1R1)IL-1RAP or CD121b (IL-1R2)	<i>Endothelial cells</i> : Activation (inflammation, coagulation) <i>Hypothalamus</i> : Fever

Continued



Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits <sup>a</sup>	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )	Macrophages, DCs, fibroblasts, endothelial cells, keratinocyte; major type of biologically active IL-1	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP or CD121b (IL-1R2)	<i>Endothelial cells</i> : Activation (inflammation, coagulation) <i>Hypothalamus</i> : Fever <i>Liver</i> : Synthesis of acute-phase proteins <i>T cells</i> : Th17 differentiation
IL-1 receptor antagonist (IL-1RA)	Macrophages	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP	<i>Various cells</i> : Competitive antagonist of IL-1
Interleukin-18 (IL-18)	Monocytes, macrophages, DCs, Kupffer cells, keratinocytes, chondrocytes, synovial fibroblasts, osteoblasts	CD218a (IL-18R $\alpha$ ) CD218b (IL-18R $\beta$ )	<i>NK cells and T cells</i> : IFN- $\gamma$ synthesis <i>Monocytes</i> : Expression of GM-CSF, TNF, IL-1 $\beta$ <i>Neutrophils</i> : Activation, cytokine release
Interleukin-33 (IL-33)	Endothelial cells, smooth muscle cells, keratinocytes, fibroblasts	ST2 (IL-33R; IL1RL1) IL-1 receptor accessory protein (IL1RAP)	<i>T cells</i> : Th2 development <i>ILCs</i> : Activation of ILC2s
<b>Interleukin (IL)-17 Family Cytokines</b>			
Interleukin-17A (IL-17A) Interleukin-17F (IL-17F)	CD4 <sup>+</sup> T cells (Th17), ILC3s	CD217 (IL-17RA) IL-17RC	<i>Epithelial cells, macrophages and other cell types</i> : Increased chemokine and cytokine production; GM-CSF and G-CSF production
Interleukin-25 (IL-25; IL-17E)	T cells, mast cells, eosinophils, macrophages, mucosal epithelial cells	IL-17RB	<i>T cells, ILC2s, and various other cell types</i> : Expression of IL-4, IL-5, IL-13
<b>Other Cytokines</b>			
Transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ )	T cells (mainly Tregs), macrophages, other cell types	TGF- $\beta$ R1 TGF- $\beta$ R2 TGF- $\beta$ R3	<i>T cells</i> : Inhibition of proliferation and effector functions; differentiation of Th17 and Treg <i>B cells</i> : Inhibition of proliferation; IgA production <i>Macrophages</i> : Inhibition of activation; stimulation of angiogenic factors <i>Fibroblasts</i> : Increased collagen synthesis

*APRIL*, A proliferation-inducing ligand; *BAFF*, B cell-activating factor belonging to the TNF family; *BCMA*, B cell maturation protein; *CSF*, colony-stimulating factor; *DC*, dendritic cell; *IFN*, interferon; *IgE*, immunoglobulin E; *ILC*, innate lymphoid cell; *MHC*, major histocompatibility complex; *NK* cell, natural killer cell; *NKT* cell, natural killer T cell; *OSMR*, oncostatin M receptor; *RANK*, receptor activator for nuclear factor  $\kappa$ B ligand; *RANKL*, RANK ligand; *TACI*, transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor; *Tfh*, T follicular helper cell; *Th*, helper T cell, *TNF*, tumor necrosis factor; *TNFSF*, TNF superfamily; *TNFRSF*, TNF receptor superfamily.

<sup>a</sup>Most cytokine receptors are dimers or trimers composed of different polypeptide chains, some of which are shared between receptors for different cytokines. The set of polypeptides that compose a functional receptor (cytokine binding plus signaling) for each cytokine is listed. The functions of each subunit polypeptide are not listed.

<sup>b</sup>All TNF superfamily (TNFSF) members are expressed as cell surface transmembrane proteins, but only those that are active as proteolytically released soluble cytokines are listed in the table. Other TNFSF members that function predominantly in the membrane-bound form and are not, strictly speaking, cytokines are not listed in the table. These membrane-bound proteins and the TNFRSF receptors they bind to include OX40L (CD252, TNFSF4), OX40 (CD134, TNFSF4); CD40L (CD154, TNFSF5); CD40 (TNFSF5); FasL (CD178, TNFSF6); Fas (CD95, TNFSF6); CD70 (TNFSF7) CD27 (TNFSF7); CD153 (TNFSF8); CD30 (TNFSF8); TRAIL (CD253, TNFSF10); TRAIL-R (TNFSF10A-D); RANKL (TNFSF11); RANK (TNFSF11); TWEAK (CD257, TNFSF12); TWEAKR (CD266, TNFSF12); LIGHT (CD258, TNFSF14); HVEM (TNFSF14); GITR (TNFSF18); GITR (CD357/TNFSF18); 4-1BBL 4-1BBL (CD137).

### تکنیک‌های آزمایشگاهی رایج در ایمونولوژی

فلوسیتومتری برای تعیین تعداد زیرگروه‌های سلول‌های	۸۱۳
ایمنی در گردش خون	۸۳۴
تست‌های ارزیابی ایمنی ذاتی	۸۳۵
تست‌های ارزیابی ایمنی هومورال	۸۳۵

بسیاری از تکنیک‌های آزمایشگاهی که کاربرد تحقیقاتی و بالینی دارند، با استفاده از آنتی‌بادیها پایه‌گذاری شده‌اند. علاوه بر این، بیشتر تکنیک‌های بیولوژی مولکولی نوین، اطلاعات با ارزشی درباره سیستم ایمنی فراهم نموده‌اند و هم اکنون برای بررسی ویژگی‌های بیماری‌های ایمونولوژیک با اهداف تشخیصی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. ما این تکنیک‌ها را در اغلب قسمت‌های کتاب ذکر کرده‌ایم. در این پیوست، اصول اساسی تعدادی از روش‌های آزمایشگاهی رایج در ایمونولوژی را شرح خواهیم داد. به علاوه، ما به اختصار بیان می‌کنیم که چگونه پاسخ‌های لنفوسیت‌های B و T در آزمایشگاه، مطالعه می‌شوند. جزئیات مربوط به نحوه انجام سنجش‌های مختلف در دستورالعمل‌های آزمایشگاهی و مقالات پژوهشی یافت می‌شوند.

#### روش‌های آزمایشگاهی با استفاده از آنتی‌بادیها

ویژگی بسیار زیاد آنتی‌بادیها برای آنتی‌ژن‌های خاص سبب

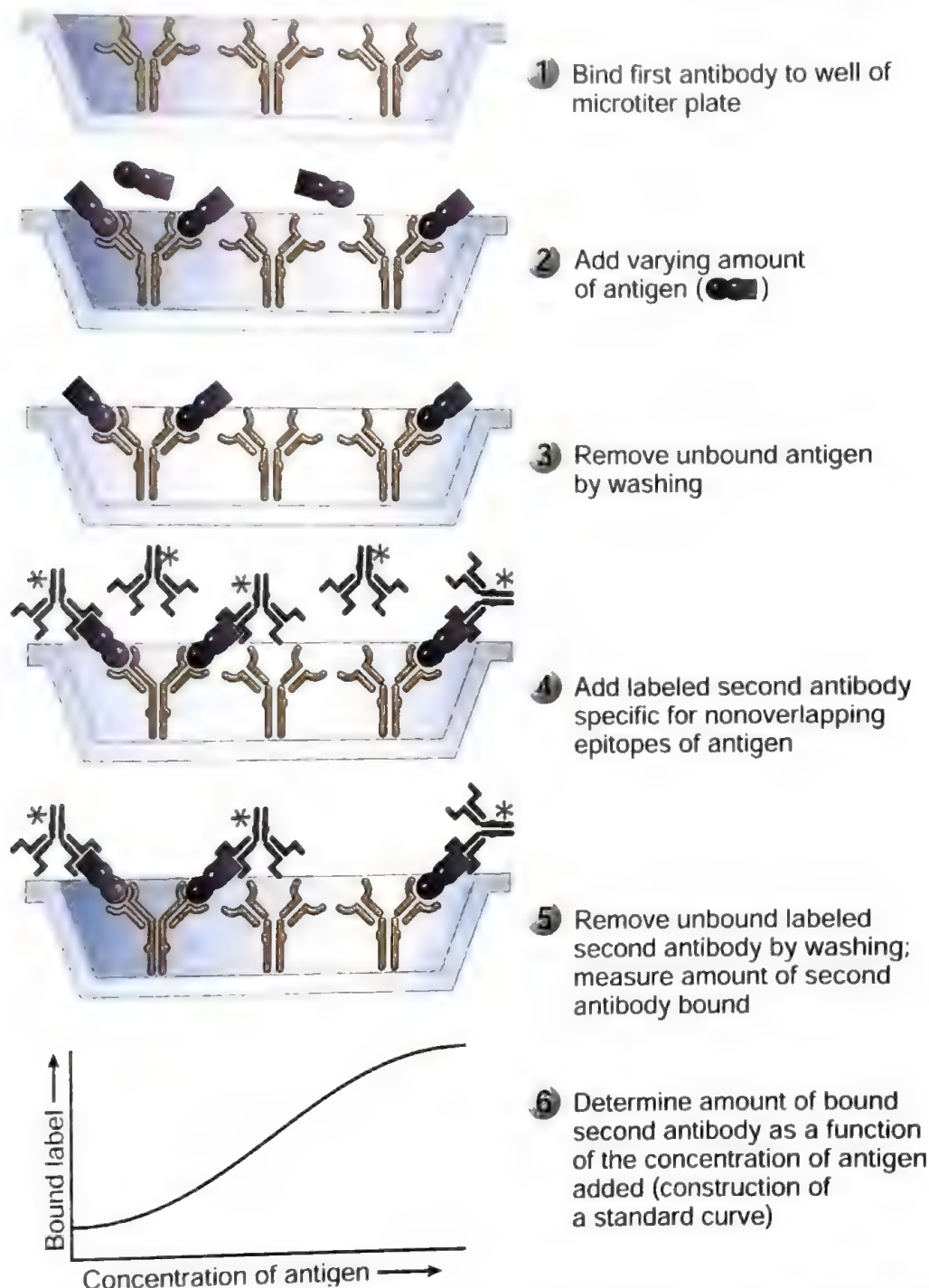
روش‌های آزمایشگاهی با استفاده از آنتی‌بادیها	۸۱۳
تعیین مقدار آنتی‌ژن با روش‌های ایمونواسی	۸۱۴
شناسایی و تخلیص پروتئینها	۸۱۷
نشانداری کردن و تشخیص آنتی‌ژنها در سلولها و بافتها	۸۱۹
سنجش واکنش‌های متقابل آنتی‌ژن - آنتی‌بادی	۸۲۳
موش‌های ترانس ژنیک و هدف قراردادن ژنها	۸۲۴
روش‌های مطالعه پاسخ لنفوسیت T	۸۲۹
فعال شدن پلی‌کلونال سلول‌های T	۸۲۹
فعال شدن جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول T القاشده با آنتی‌ژن	۸۳۰
فعال شدن جمعیت‌های سلول T با ویژگی آنتی‌ژنی واحد بر اثر القای آنتی‌ژن	۸۳۰
روش‌های شمارش و مطالعه پاسخ‌های عملکردی سلول‌های T	۸۳۱
آنالیز گنجینه پذیرنده سلول T	۸۳۲
روش‌های مطالعه پاسخ‌های لنفوسیت B	۸۳۲
فعال شدن جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول‌های B	۸۳۲
فعال شدن جمعیت‌های سلول B با ویژگی آنتی‌ژنی یکسان توسط آنتی‌ژن	۸۳۳
روش‌هایی جهت سنجش تکثیر سلول B و تولید آنتی‌بادی	۸۳۳
آنالیز گنجینه پذیرنده سلول B	۸۳۴
کاربردهای تشخیص بالینی تست‌های ایمونولوژیک	۸۳۴

رایج ترین آنها روش ساندویچ (sandwich assay) می باشد (شکل ۱.۸). در روش ساندویچ از دو نوع آنتی بادی مختلف استفاده می شود که اپی توپ های متفاوتی را بر سطح آنتی ژنی که غلظت آن باید اندازه گیری شود، شناسایی می کنند. مقدار ثابتی از یک آنتی بادی به محیط جامدی نظیر حفرات پلیت میکروتیتر پلاستیکی متصل می شود. محلولهای مورد آزمایش حاوی غلظتهای نامشخصی از آنتی ژن یا یکسری از محلولهای استاندارد با غلظتهای مشخصی از آنتی ژن به حفرات اضافه شده و فرصت داده می شود تا اتصال صورت گیرد. آنتی ژن متصل نشده را با عمل شستشو خارج کرده و به آنتی بادی دوم، که با آنزیم، ماده رادیواکتیو و یا به صورت فتوشیمیایی نشاندار شده است، فرصت اتصال داده می شود. آنتی ژن به عنوان یک پل عمل می کند، هرچه مقدار آنتی ژن در محلولهای مورد آزمایش یا استاندارد بیشتر باشد میزان اتصال آنتی بادی دوم (که با آنزیم یا ماده رادیواکتیو نشاندار شده است) نیز بیشتر خواهد بود. نتایج حاصل از محلولهای استاندارد جهت رسم منحنی اتصال برای آنتی بادی دوم مورد استفاده قرار می گیرند که حاصل اثر غلظت آنتی ژن بوده و با توجه به آن می توان مقدار آنتی ژن را در محلولهای مورد آزمایش به دست آورد. اگر این آزمایش با دو نوع آنتی بادی مونوکلونال انجام گیرد، لازم است که این آنتی بادیها، شاخص های بدون همپوشانی (non-overlapping) آنتی ژن را مورد شناسایی قرار دهند؛ وگرنه آنتی بادی دوم نمی تواند متصل شود. بسیاری از تست های انجام پذیر بر بالین بیمار و تست های خانگی منطبق بر روش الایزای ساندویچ می باشند که در این تست ها محصولات رنگی تولید شده به کمک آنزیم، به وسیله اسپکتروفتومترهای قابل حمل مشخص می گردند. در اکثر تست های خانگی از جمله تست های بارداری، از تکنولوژی جریان جانبی استفاده می شود. نمونه مورد نظر، به عنوان مثال یک قطره ادرار، به یک انتهای ماتریکس اضافه شده، به صورت خطی منتشر می گردد و در ابتدا با آنتی بادی اختصاصی آنالیت که از قبل متصل و با یک ذره (bead) و یا ماده شیمیایی رنگی نشان دار شده است، مواجه می گردد. سپس کمپلکس های حاوی آنتی بادی نشاندار و آنالیت یافته، پیشروی می کنند تا به واسطه یک آنتی بادی ثانویه که اختصاصی آنالیت می باشد بی حرکت شده و یک خط رنگی که نشان دهنده یک

شده است تا آنها عوامل با ارزشی برای تشخیص، تخلیص و تعیین مقدار آنتی ژنها به شمار آیند. چون آنتی بادیها عملاً می توانند علیه هر نوع ماکرومولکول و ماده شیمیایی کوچک تولید شوند، بنابراین تکنیکهایی که براساس آنتی بادیها طراحی شده اند، می توانند برای مطالعه هر نوع مولکول در حالت محلول یا بر سطح سلولها بکار روند. روش تولید آنتی بادیهای مونوکلونال (فصل ۵ را مشاهده نمایید) توانایی ما را در تولید آنتی بادی با تقریباً هر نوع ویژگی مورد نظر، تا حدود زیادی افزایش داده است. از نظر تاریخی بسیاری از کاربردهای آنتی بادی به توانایی آنتی بادی و آنتی ژن اختصاصی در تشکیل کمپلکسهای ایمنی بزرگ در محلول یا در ژل بستگی دارد که می توان آنها را با روشهای نوری مختلف تشخیص داد. این روشها در مطالعات اولیه اهمیت زیادی داشتند ولی امروزه به وسیله روشهای ساده تری که مستکی بر آنتی بادیها یا آنتی ژنهای ثابت شده (immobilized) هستند، جایگزین شده اند.

**تعیین مقدار آنتی ژن با روشهای ایمونواسی**  
روشهای ایمونولوژیک برای تعیین غلظت آنتی ژن دارای حساسیت و ویژگی بالایی بوده و به عنوان روشهای استاندارد در کارهای تحقیقاتی و بالینی بکار می روند. روشهای ایمونوشیمیایی جدید برای تعیین مقدار کمی، براساس داشتن آنتی ژن یا آنتی بادی خالصی استوار هستند که جهت اندازه گیری مقدار آنها از یک مولکول نشانگر (indicator) یا Lable استفاده می شود. اگر همانطوری که نخستین بار Rosalyn Yalow و همکارانش انجام داده اند، مولکول آنتی ژن یا آنتی بادی با یک رادیوایزوتوپ نشاندار شود، برای تعیین مقدار آن ماده می توان توسط یک دستگاه، وقایع زوال رادیواکتیو را سنجید که این روش اندازه گیری به نام **رادیوایمونواسی** (radioimmunoassay [RIA]) نامیده می شود. در روشی که امروزه رایج تر است، آنتی ژن یا آنتی بادی به طور کووالان به یک آنزیم متصل می شوند و برای تعیین مقدار آن میزان تبدیل سوبسترای بی رنگ به یک فرآورده رنگی توسط آنزیم را به وسیله اسپکتروفتومتر اندازه گیری می کنند؛ این روش را enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) می نامند. انواع گوناگونی از روشهای RIA و ELISA وجود دارند که

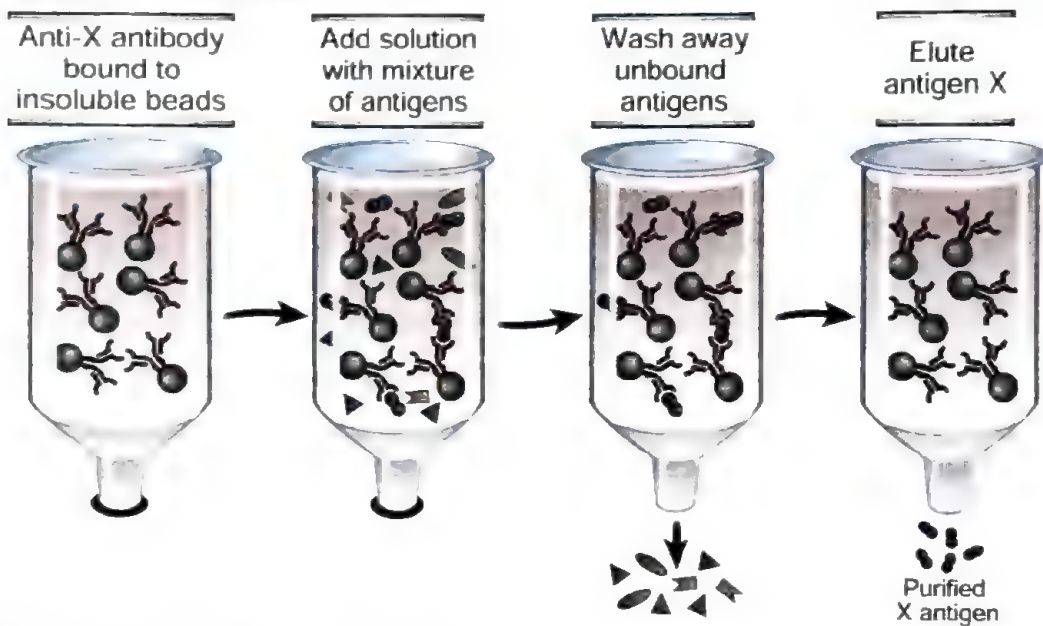




**شکل ۱-۸. ELISA یا RIA به روش ساندویچ.** مقدار مشخصی از یک آنتی‌بادی ثابت شده برای به دام انداختن به آنتی‌ژن به کار می‌رود. هرچه غلظت آنتی‌ژن بیشتر باشد، اتصال آنتی‌بادی نشاندار دوم، که یک شاخص بدون همپوشانی را بر روی آنتی‌ژن شناسایی می‌کند، افزایش می‌یابد و به این ترتیب امکان تعیین مقدار کمی آنتی‌ژن فراهم می‌گردد.

(immunobinding assays) که از نظر بالینی حائز اهمیت است، نمونه‌های (مورد آزمایش) بیماران از نظر وجود آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه آنتی‌ژن میکروبی خاص (مانند آنتی‌بادی‌های واکشن‌گر با پروتئین‌های حاصل از ویروس نقص ایمنی انسان [HIV] یا ویروس هپاتیت B)

تست مثبت است، تشکیل می‌شود. نوع دیگری از این تکنولوژی، تست رقابتی است که در آن، آنالیت موجود در نمونه با آنالیتی که از قبل اضافه شده است رقابت می‌کند و عدم تشکیل خط رنگی نشان‌دهنده یک نتیجه مثبت است. در یک نوع از روش‌های سنجش اتصال ایمنی

**A Immunoprecipitation****B Affinity chromatography**

شکل ۲-۱. جداسازی آنتی ژن با روش رسوب ایمنی یا کروماتوگرافی براساس میل پیوندی. (A) با اضافه کردن آنتی بادی‌های اختصاصی یک آنتی ژن که به ذرات نامحلول متصل شده‌اند، می‌توان آنتی ژن مورد نظر را از میان مخلوطی از آنتی ژنهای موجود در سرم یا دیگر محلولها خالص نمود. آنتی ژنهای متصل نشده در اثر شستشو خارج می‌شوند و می‌توان آنتی ژن مورد نظر را با تغییر pH یا قدرت یونی محلول و در نتیجه پائین آوردن افینیتی کمپلکس آنتی ژن-آنتی بادی، جدا نمود. از روش رسوب ایمنی می‌توان جهت خالص سازی، تعیین مقدار کمی یا شناسایی یک آنتی ژن استفاده کرد. آنتی ژنهایی که با روش رسوب ایمنی خالص می‌شوند، اغلب با الکتروفورز در ژل پلی آکریل آمید همراه با SDS مورد بررسی قرار می‌گیرند. (B) اساس کروماتوگرافی میل پیوندی مشابه رسوب ایمنی است. اما در این روش آنتی بادیها بر سطح ذرات یا ماتریکس غیر محلول متصل شده و معمولاً در داخل یک ستون، متراکم می‌شوند. این روش اغلب برای جدا کردن آنتی ژنهای محلول (نشان داده شده) یا آنتی بادیهای اختصاصی برای آنتی ژنهای بی حرکت (ثابت شده) استفاده می‌شود.

آنتی بادی بیمار که به آنتی ژن ثابت شده، اتصال یافته است از آنتی بادی علیه ایمونوگلوبولین (Ig) انسانی (second anti human Ig antibody) که با آنزیم نشاندار شده است، استفاده می‌کنند.

مورد آزمایش قرار می‌گیرند تا وجود عفونت مشخص گردد. در این مورد مقدار اشیاعی از آنتی ژن را به حفراتی از پلیت که آنتی بادی به آن متصل شده است، اضافه می‌کنند یا آنتی ژن مستقیماً به پلیت چسبانده می‌شود و سپس رقتهای متوالی از سرم بیمار به آن حفرات افزوده می‌شود. برای تشخیص میزان

بلات (در ادامه خواهد آمد) تشخیص داد. اگر مخلوط اولیه حاوی پروتئین‌های نشان‌دار شده با ماده رادیواکتیو باشد، پروتئین‌های اختصاصی را که با آنتی‌بادی و به روش ایمونوپرسیپیتاسیون توسط رسب داده شده‌اند، می‌توان با اتوفلوروگرافی یا اتورادیوگرافی مشخص کرد، به این ترتیب که باندهای پروتئینی روی فیلم اشعه X قرار داده شده بر روی ژل خشک شده SDS- پلی‌اکریل آمید که حاوی پروتئین‌های تفکیک شده می‌باشد، ظاهر می‌شوند.

ایمونوآفینیتی کروماتوگرافی، نوعی از کروماتوگرافی میل پیوندی، یک روش خالص‌سازی است که در آن از آنتی‌بادی‌های چسبیده به یک فاز نامحلول، برای خالص‌سازی آنتی‌ژن‌ها از یک محلول استفاده می‌شود (شکل ۲۸-۱). آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژن مورد نظر را با اتصال کوالانت، به یک نگاهدارنده جامد (solid support) نظیر ذرات آگارز فشرده شده در یک ستون متصل می‌کنند. مخلوط پیچیده‌ای از آنتی‌ژن‌ها از بین ذرات عبور داده می‌شوند تا امکان اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی شناسایی کننده آن فراهم گردد. مولکولهای اتصال نیافته را با عمل شستشو خارج می‌کنند و برای جدا کردن آنتی‌ژن اتصال یافته، pH را تغییر می‌دهند یا آن را با غلظت بالای نمک یا سایر شرایط شکننده پیوندهای هیدروژنی که قادر به شکستن اتصالات آنتی‌ژن - آنتی‌بادی می‌باشد، مجاور می‌کنند. از همین روش می‌توان برای خالص‌سازی آنتی‌بادیها از مایع روئی کشت یا مایعات طبیعی نظیر سرم استفاده کرد که در این حالت ابتدا آنتی‌ژن را به ذرات (beads) متصل می‌کنند و سپس مایع روئی یا سرم را از بین ذرات عبور می‌دهند. هویت پروتئین تخلیص شده را می‌توان با استفاده از اسپکترومتری جرمی به طور قطعی مشخص کرد. این رویکرد جهت شناسایی قطعی آنتی‌ژن‌های اختصاصی مورد استفاده قرار می‌گیرد. علاوه بر این، رسوب ایمنی به همراه اسپکترومتری جرمی می‌تواند همه پروتئین‌هایی که با پروتئین شناسایی شده توسط آنتی‌بادی اختصاصی، کمپلکس تشکیل داده‌اند را به طور دقیق شناسایی کند.

### وسترن بلاتینگ

وسترن بلاتینگ (شکل ۳-۱) برای تشخیص و نیز تعیین مقدار نسبی و وزن مولکولی یک پروتئین در مخلوطی از

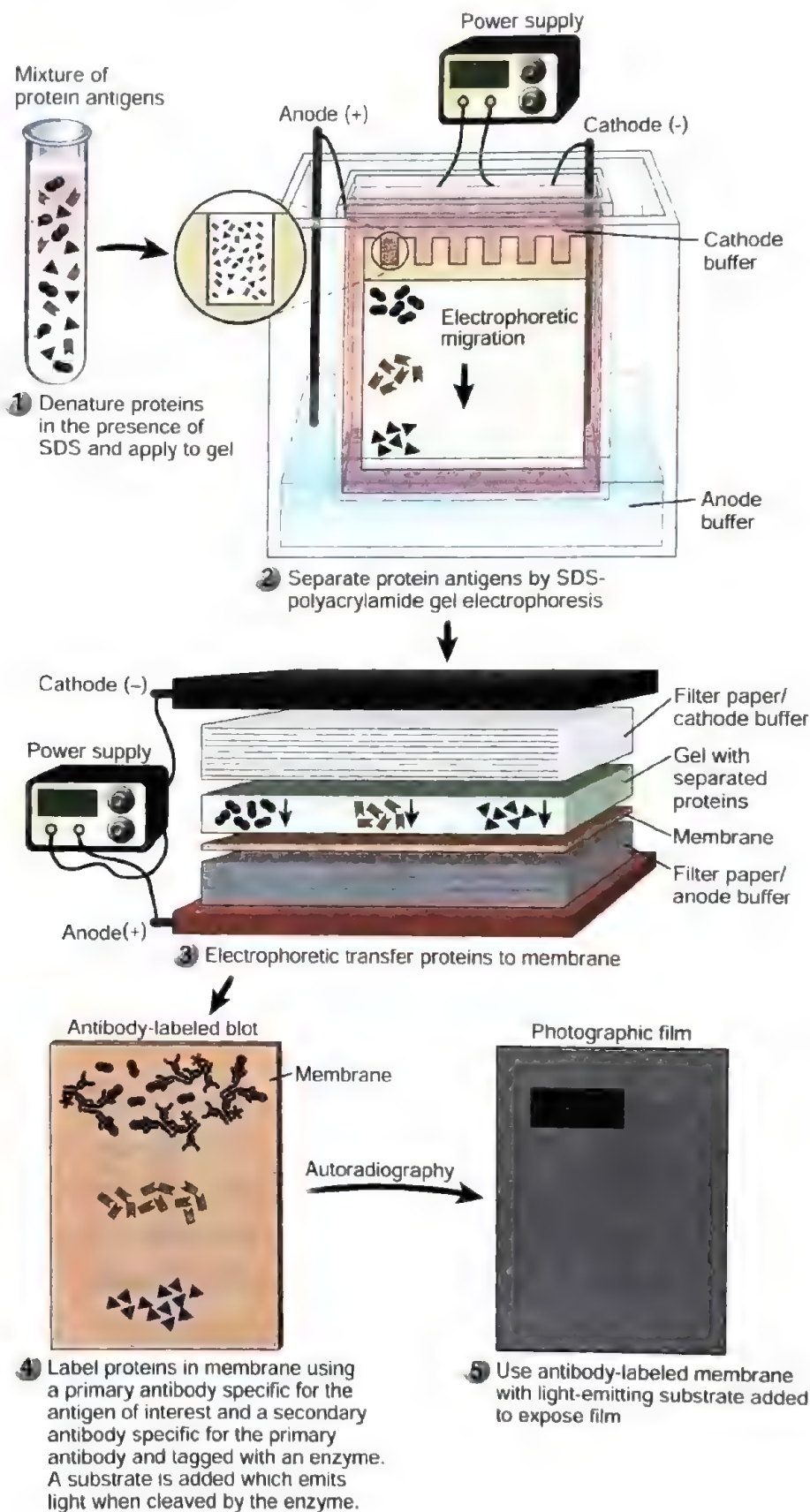
### شناسایی و تخلیص پروتئینها

از آنتی‌بادیها می‌توان برای شناسایی و تعیین هویت پروتئینها و تخلیص پروتئین‌های اختصاصی از یک مخلوط پروتئینی استفاده کرد. دو روش رایج برای شناسایی و خالص‌سازی پروتئینها، رسوب ایمنی (immunoprecipitation) و کروماتوگرافی براساس میل پیوندی ایمنی (immuno-affinity chromatography) می‌باشند. وسترن بلاتینگ (western blotting) تکنیک متداولی برای نشان دادن حضور و اندازه (size) یک پروتئین در یک نمونه بیولوژیک است.

### رسوب ایمنی و کروماتوگرافی بر اساس میل پیوندی ایمنی

رسوب ایمنی تکنیکی است که در آن یک آنتی‌بادی اختصاصی یک آنتی‌ژن پروتئینی در مخلوطی از پروتئین‌ها، جهت شناسایی این آنتی‌ژن خاص استفاده می‌شود (شکل ۲۸-۱). به طور معمول آنتی‌بادی را به مخلوطی از پروتئین‌ها اضافه می‌کنند (معمولاً لیزات تهیه شده با دترجنت از سلول‌های خاص) و پروتئین A استافیلوکوک یا پروتئین G که به صورت کوالانت به ذرات آگارز متصل شده‌اند به این مخلوط اضافه می‌شود. بخش‌های Fab آنتی‌بادی به پروتئین هدف متصل شده و بخش Fc آن توسط پروتئین A یا G موجود روی ذرات به دام می‌افتد. پروتئین‌های ناخواسته که به آنتی‌بادی متصل نشده‌اند با شستشوی ذرات (اضافه کردن مکرر دترجنت و سانتریفیوژ کردن) حذف می‌شوند. از سوی دیگر، ذرات سوپراپارامغناطیس کوت شده با پروتئین A یا G می‌توانند بجای ذرات آگارز مورد استفاده قرار گیرند و بعد از اضافه شدن به مخلوط پروتئینی، این ذرات می‌توانند به واسطه آهنرباهای قوی جدا گردند. پروتئین اختصاصی که توسط آنتی‌بادی شناسایی شده و به آن متصل گردیده است، را می‌توان از ذرات مغناطیسی و یا آگارز شست و شودادو با استفاده از یک ماده دنا توره کننده قوی (مانند سدیم دودسیل سولفات) از آنتی‌بادی‌ها تفکیک کرد؛ سپس پروتئین‌ها را توسط الکتروفورز در ژل پلی‌اکریل آمید همراه با سدیم دودسیل سولفات (SDS-PAGE) از هم جدا کرد. پروتئین‌ها را می‌توان پس از الکتروفورز با رنگ آمیزی ژل پلی‌اکریل آمید با یک رنگ پروتئینی یا به وسیله وسترن





شکل ۳-۸. تشخیص آنتی ژنها با روش وسترن بلائینگ. آنتی ژن های پروتئینی که با روش الکتروفورس در ژل پلی اکریل آمید همراه با سدیم دودسیل سولفات (SDS-PAGE) جدا گردیده و به یک غشاء منتقل شده اند را می توان با آنتی بادی هایی تشخیص داد که خودشان در واقع با آنتی بادی های ثانویه کونژوگه با یک آنزیم مانند (horseradish peroxidase [HRP]) یا یک فلورکروم آشکار می شوند.

نامیده شود. ساترن (Southern) نام خانوادگی دانشمندی است که برای اولین بار لکه‌های DNA را از ژل جداکننده به یک غشاء انتقال داد و از آن به بعد، این روش ساترن بلاتینگ (Southern blotting) نامیده شد. به همین ترتیب، نورترن بلاتینگ (Northern blotting) به تکنیک مربوط به انتقال RNA از ژل به غشاء و وسترن بلاتینگ به انتقال پروتئین از ژل به غشاء اطلاق شده است.

### نشاندار کردن و تشخیص آنتی‌ژن‌ها در سلول‌ها و بافتها

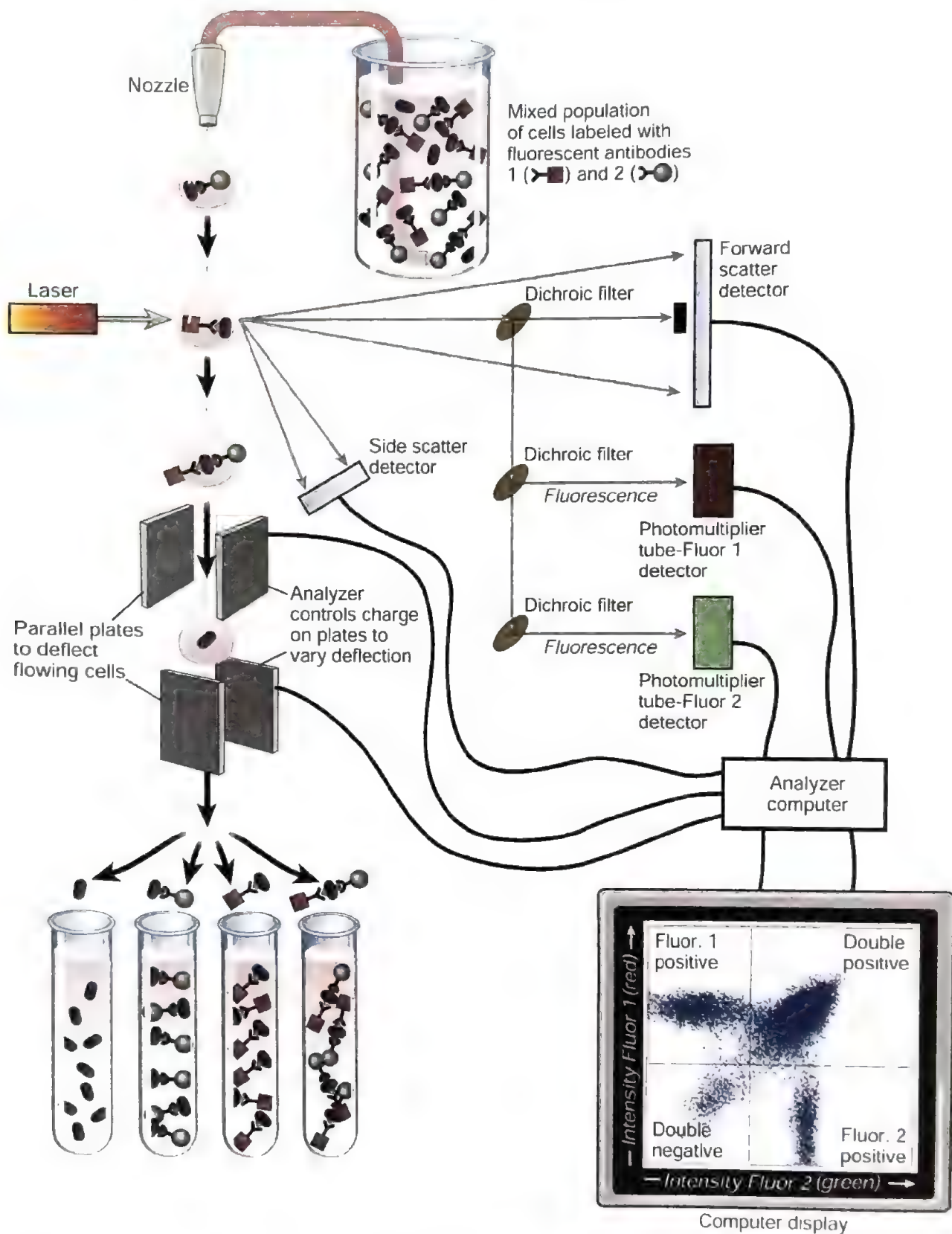
آنتی‌بادیهایی که برای آنتی‌ژن‌های موجود بر سطح یا در درون انواع خاصی از سلول‌ها ویژگی دارند، معمولاً برای تعیین هویت این سلول‌ها در بافتها یا سوسپانسیون‌های سلولی و نیز برای جداسازی آنها از مخلوط جمعیت‌های سلولی بکار می‌روند. در این روشها، می‌توان آنتی‌بادی را با مادهٔ رادیواکتیو، آنزیم و یا رایج‌تر از همه با مادهٔ فلورسانس نشاندار کرد و از یک سیستم تشخیصی برای تعیین آنتی‌بادی اتصال یافته، استفاده نمود. از آنتی‌بادی‌های متصل به ذرات مغناطیسی (magnetic beads) می‌توان برای جداسازی فیزیکی سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های خاصی را بارز می‌کنند، استفاده کرد.

### فلوسیتومتری

رده، مرحلهٔ بلوغ یا وضعیت فعالیت یک سلول را اغلب می‌توان با بررسی بروز مولکول‌های مختلف بر سطح سلول‌ها یا در درون آنها تشخیص داد. برای انجام این تکنیک، سلول‌ها را با پروب‌های نشاندار شده با مواد فلورسانس که برای آن مولکول‌ها ویژگی دارند، رنگ می‌کنند و میزان فلورسانس منتشره از سلول را اندازه می‌گیرند (شکل ۴-۱). فلوسیتومتر (flow cytometer) یک دستگاه پیشرفته است که می‌تواند فلورسانس را در هر یک از سلول‌ها در یک سوسپانسیون شناسایی نماید و در نتیجه تعداد سلول‌های بروزدهندهٔ مولکولی را که پروب فلورسانس به آن اتصال یافته است، و نیز میزان بروز مولکول در هر سلول را تعیین نمود. سوسپانسیون‌های سلولی را با پروب‌های نشاندار شده با مواد فلورسانس آنکوبه می‌کنند و میزان پروب اتصال یافته به هر یک از سلول‌های جمعیت را با عبور پیاپی سلول‌ها از درون یک فلوریمتر (fluorimeter) (یک سلول در هر لحظه) با منبع نور

پروتئین‌ها یا سایر مولکول‌ها بکار می‌رود. ابتدا جداسازی آنالیتیکی که معمولاً به وسیله SDS-PAGE است، بر روی مخلوط انجام می‌گیرد تا آنکه پروتئین‌های مختلف براساس وزن مولکولی خود در ژل قرار گیرند. سپس پروتئین‌هایی که به طور مرتب جدا شده‌اند و به وسیلهٔ الکتروفورز از ژل جداکننده پلی‌اکریل آمید به یک غشاء نگاهدارنده منتقل می‌شوند، به طوری که غشاء یک کپی از ماکرومولکول‌هایی را که به طور مرتب روی ژل جدا شده‌اند، دریافت می‌کند. در جریان روند انتقال، SDS از پروتئین جدا می‌شود و معمولاً پروتئین بر اثر تاخوردگی مجدد، دوباره شاخص‌های آنتی‌ژنی طبیعی خود را باز می‌یابد. سپس می‌توان موقعیت آنتی‌ژن پروتئینی موجود بر روی غشاء را با استفاده از اتصال آنتی‌بادی نشاندار نشده که برای آن پروتئین ویژگی دارد، (آنتی‌بادی اولیه) و به دنبال آن آنتی‌بادی ثانویه نشان‌دار علیه آنتی‌بادی اولیه تعیین کرد. این روش اطلاعاتی در مورد سایز و مقدار نسبی آنتی‌ژن (که با استفاده از اسکن کمی، می‌تواند دقیق و تکرارپذیر باشد) فراهم می‌کند. به طور کلی پروب‌های آنتی‌بادی ثانویه با آنزیم‌هایی نشان‌دار شده‌اند که سیگنال‌های کمی لومینسانس تولید می‌کنند و اثری روی فیلم عکس‌برداری ایجاد می‌کنند. رنگ‌های فلوروفور نزدیک مادون قرمز را نیز می‌توان برای نشان‌دار کردن آنتی‌بادی‌ها به کار برد و نوری که با تحریک کردن آنها ساطع می‌شود، مقادیر آنتی‌ژن را دقیق‌تر از روش آنتی‌بادی‌های ثانویه متصل به آنزیم تعیین می‌کنند. برای افزایش دادن حساسیت و ویژگی این روش، می‌توان برای آغاز کار از پروتئین‌هایی که با روش رسوب ایمنی جدا شده‌اند بجای مخلوط‌های پروتئینی دست‌نخورده استفاده کرد. این تکنیک متوالی، مخصوصاً برای تشخیص واکنش‌های متقابل پروتئین - پروتئین بسیار سودمند است. برای مثال اتصال فیزیکی دو پروتئین مختلف بر سطح یک لنفوسیت را می‌توان با رسوب ایمنی عصاره غشاء از طریق استفاده از یک آنتی‌بادی اختصاصی علیه یکی از پروتئین‌ها و جستجوی پروتئین دیگر که در اثر رسوب ایمنی به‌همراه پروتئین اول رسوب کرده است، ارزیابی کرد. برای این منظور، وسترن بلات حاصل از رسوب ایمنی را در معرض آنتی‌بادی نشاندار ضد پروتئین دوم قرار می‌دهند.

شوخی یک بیوشیمیست باعث شده است تا تکنیک مربوط به انتقال دادن پروتئین‌ها از ژل به غشاء وسترن بلاتینگ



شکل ۴-۸. اصول فلوسیتومتری و تفکیک سلولهای فعال شده با فلورسانس. با برخورد پرتو لیزر با طول موج مشخص، نوری که از نمونه ساطع می‌شود، از نظر پراکنش جانبی و مقابل آنالیز می‌گردد و همچنین نور فلورسنت در دو طول موج یا بیشتر، که به فلوروکروم‌های متصل شده به آنتی‌بادی‌ها بستگی دارد، سنجیده می‌شود. در این شکل، جداسازی براساس دو نوع مارکر آنتی‌ژنی می‌باشد (تفکیک دورنگی [two-color sorting]). دستگاه‌های جدید به طور معمول جمعیت‌های سلولی را براساس سه یا تعداد بیشتری از پروپ‌های رنگی مختلف، آنالیز و تفکیک می‌کنند.



فلوسیتومتر به دست آمده‌اند، توسط نرم‌افزارهای اختصاصی آنالیز می‌شوند تا زیرمجموعه‌هایی از سلول‌ها که ترکیبات متفاوتی از مولکول‌ها را بروز می‌دهند و نیز، مقدار نسبی هر مولکول موجود درون و یا روی هر سلول را تعیین کرد.

یک تکنولوژی بر مبنای آنتی‌بادی که اخیراً توسعه یافته است، سایتومتری جرمی (mass cytometry) نامیده می‌شود. در این تکنولوژی جریان تک سلول از دستگاه فلوسیتومتر با طیف‌سنجی جرمی (mass spectrometry) همراه شده است. ابزار تجاری در دسترس که برای این هدف مورد استفاده قرار می‌گیرد CyTOF نام دارد «TOF» نشان‌دهنده این است که این دستگاه از نوع (time-of-flight) سایتومتر جرمی است. آنتی‌بادی‌های اختصاصی مولکول مورد نظر با هر یک از تعداد بیشمار فلزات سنگین نشاندار می‌شوند، به صورتی که ایزوتوپ‌های متفاوتی برای نشاندار کردن هر آنتی‌بادی اختصاصی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این آنتی‌بادی‌ها با جمعیت سلولی مورد مطالعه انکوبه شده و سلول‌ها با ابزار CyTOF که قادر است روی یک سلول منفرد طیف‌سنجی جرمی انجام دهد، مورد آنالیز قرار می‌گیرند. برخلاف نشانگرهای فلورسنت، انواع مختلف و متعدد ایزوتوپ‌های فلزات سنگین می‌توانند توسط طیف‌سنجی جرمی بدون ایجاد تداخل، تفکیک داده شوند، به همین جهت امکان ردیابی همزمان ۱۰۰ مولکول مختلف در یک سوسپانسیون سلولی منفرد فراهم می‌گردد. داده‌های به دست آمده از دستگاه CyTOF نیاز به آنالیز نرم‌افزاری بیوانفورماتیک دارند تا زیرمجموعه‌هایی از سلول‌های آنالیز شده که ترکیبات متفاوتی از مولکول‌ها را بروز می‌دهند، تعیین کرده و مقدار آنها را مشخص نمود. این مولکول‌ها توسط آنتی‌بادی‌های نشان‌دار شده، شناسایی می‌شوند.

#### روش‌های سنجش سایتوکاین با استفاده از Bead (Cytokine Bead Assays)

در این روش‌ها، تعیین غلظت بسیاری از سایتوکاین‌های متفاوت (و سایر پروتئین‌ها) می‌تواند به طور همزمان در یک محلول با حجم کم صورت گیرد. ذرات (Beads) با اندازه میکروسکوپی و سایزهای مختلف با مقادیر متفاوتی از فلوروکروم‌هایی همچون آلفاکیوسیانین (APC) نشاندار شده و با آنتی‌بادی اختصاصی سایتوکاین پوشانده می‌شوند.

لیزری محاسبه می‌نماید. برای مقایسه مقادیر نسبی یک مولکول خاص در جمعیت‌های سلولی مختلف می‌توان هر جمعیت را با پروب یکسانی رنگ کرد و مقدار فلورسانس منتشره را اندازه‌گیری نمود. در آماده‌سازی برای بررسی‌های فلوسیتومتری، سوسپانسیون‌های سلولی با پروب‌های فلورسانس مورد نظر رنگ‌آمیزی می‌شوند. معمولاً این پروب‌ها، آنتی‌بادی‌های نشاندار با مواد فلوروکروم هستند که برای یک مولکول سطحی سلول ویژگی دارند. از طرف دیگر، برای رنگ‌آمیزی مولکول‌های سیتوپلاسمی باید نفوذپذیری سلول‌ها را به طور گذرا افزایش داد تا آنتی‌بادی‌های نشاندار بتوانند از طریق غشای پلاسمایی وارد سلول شوند. علاوه بر آنتی‌بادی‌ها، نشانگرهای فلورسانس مختلف برای غلظت‌های یونی درون سیتوپلاسمی و قدرت اکسیداسیون - احیاء نیز می‌توانند با فلوسیتومتری تشخیص داده شوند. با بررسی فلوسیتومتری سلول‌هایی که با پروب‌های فلورسانس اتصال یابنده به DNA نظیر پروپیدیوم ایوداید (propidium iodide) رنگ‌آمیزی شده‌اند، می‌توان مطالعاتی در زمینه چرخه سلولی انجام داد. سلول‌های آپوپتوتیک را می‌توان با بکارگیری پروب‌های فلورسانس نظیر آنکسین V (Annexin V) شناسایی کرد. این پروب‌ها به فسفولیپیدهایی متصل می‌شوند که به طور غیرطبیعی بر سطح سلول‌های مرده بروز می‌کنند. دستگاه‌های فلوسیتومتر جدید به شکل معمول، تا ۳۰ نشانگر (label) فلورسانس رنگی مختلف را که هر یک به یک آنتی‌بادی یا پروب متفاوت متصل شده‌اند، شناسایی می‌نمایند. این تکنیک امکان می‌دهد تا بروز تعداد زیادی ترکیبات مولکولی مختلف توسط یک سلول، به طور همزمان مورد بررسی قرار گیرد. دستگاه فلوسیتومتر علاوه بر تشخیص سیگنال‌های فلورسنت خصوصیات سلول‌ها را از نظر پراکنش نوری جانبی و مقابل (side & forward light scattering) که به ترتیب بیانگر پیچیدگی درونی و اندازه سلول‌هاست، ارزیابی می‌کند. این اطلاعات غالباً برای تشخیص انواع مختلف سلول‌ها کاربرد دارند. بعنوان مثال نوتروفیل‌ها بخاطر دارا بودن گرانول‌های سیتوپلاسمی در مقایسه با لنفوسیت‌ها، پراکنش جانبی (side scatter) بیشتری ایجاد می‌کنند و مونوسیت‌ها به خاطر اندازه‌شان، پراکنش مقابل (forward scatter) بیشتری دارند. پراکنش نوری و داده‌های فلورسانس که به وسیله

ذرات با هر نوع اختصاصیت ضد سایتوکاینی، براساس سایز و شدت فلورسانس از یکدیگر تمیز داده می‌شوند. این ذرات با محلول‌های مورد آزمایش همچون سرم و مایع رویی کشت لنفوسیت، که حاوی سایتوکاین‌های متعددی هستند، مخلوط می‌شوند. هر سایتوکاین فقط به ذره‌ای با سایز مشخص و شدت فلورسانس خاص متصل خواهد شد. برای تشکیل ساندویچ آنتی‌ژن- آنتی‌بادی آنتی‌بادی‌های تشخیصی بیوتینه که اختصاصی هر سایتوکاین می‌باشند اضافه می‌شود و به منظور تشخیص این ساندویچ‌ها، استرپتاویدین کونژوگه با فیکواریترین (PE) مورد استفاده قرار می‌گیرد. ذرات به طور همزمان با دستگاه تشخیصی دو لیزری مبتنی بر جریان بررسی می‌شوند. یک لیزر، با شناسایی ذره، سایتوکاین مورد نظر را تشخیص می‌دهد. لیزر دیگر، شدت سیگنال فلورسانس PE را اندازه‌گیری می‌کند که به طور مستقیم با میزان سایتوکاین اتصالی مرتبط می‌باشد. محلول‌های استاندارد با غلظت‌های مشخص سایتوکاین‌ها برای رسم منحنی‌های استاندارد مورد استفاده قرار می‌گیرند. به وسیله این منحنی‌ها می‌توان مقدار سایتوکاین را در نمونه مورد آزمایش تعیین کرد.

ذرات با هر نوع اختصاصیت ضد سایتوکاینی، براساس سایز و شدت فلورسانس از یکدیگر تمیز داده می‌شوند. این ذرات با محلول‌های مورد آزمایش همچون سرم و مایع رویی کشت لنفوسیت، که حاوی سایتوکاین‌های متعددی هستند، مخلوط می‌شوند. هر سایتوکاین فقط به ذره‌ای با سایز مشخص و شدت فلورسانس خاص متصل خواهد شد. برای تشکیل ساندویچ آنتی‌ژن- آنتی‌بادی آنتی‌بادی‌های تشخیصی بیوتینه که اختصاصی هر سایتوکاین می‌باشند اضافه می‌شود و به منظور تشخیص این ساندویچ‌ها، استرپتاویدین کونژوگه با فیکواریترین (PE) مورد استفاده قرار می‌گیرد. ذرات به طور همزمان با دستگاه تشخیصی دو لیزری مبتنی بر جریان بررسی می‌شوند. یک لیزر، با شناسایی ذره، سایتوکاین مورد نظر را تشخیص می‌دهد. لیزر دیگر، شدت سیگنال فلورسانس PE را اندازه‌گیری می‌کند که به طور مستقیم با میزان سایتوکاین اتصالی مرتبط می‌باشد. محلول‌های استاندارد با غلظت‌های مشخص سایتوکاین‌ها برای رسم منحنی‌های استاندارد مورد استفاده قرار می‌گیرند. به وسیله این منحنی‌ها می‌توان مقدار سایتوکاین را در نمونه مورد آزمایش تعیین کرد.

### تخلیص سلول‌ها (Purification of cells)

**تفکیک‌کننده سلولهای فعال شده با فلورسانس**  
(fluorescent-activated cell sorter [FACS]) نوعی فلوسیتومتر است که شخص را قادر می‌سازد تا جمعیت‌های مختلف سلولی را براساس نوع و میزان اتصال پروپ فلورسانس تفکیک نماید. در این تکنیک، سلول‌ها را در میدانهای الکترومغناطیسی (electromagnetic fields) که شدت و جهت آنها برحسب شدت سیگنال فلورسانس تغییر می‌کند، به طور متفاوتی منحرف می‌کنند (شکل ۴-۸). سلول‌ها را می‌توان با آنتی‌بادی‌های نشاندار شده با فلورسانس در محیط خارج از بدن نشاندار کرد یا در موارد بررسی حیوانات آزمایشگاهی، نشاندارکردن از طریق بروز ترانس‌ژن‌هایی که پروتئین‌های فلورسانس نظیر پروتئین فلورسانس سبز (green fluorescent protein) را کد می‌کنند، انجام می‌شود (تکنیک ترانس‌ژنیک، بعداً در این ضمیمه بحث خواهند شد).  
یک تکنیک رایج دیگر برای خالص‌سازی سلول‌ها با

### ایمونوفلورسانس و ایمونوهیستوشیمی

به کمک آنتی‌بادی‌ها می‌توان توزیع آنتی‌ژن یک آنتی‌ژن را در بافت یا درون قسمت‌های مختلف یک سلول تعیین نمود. برای این منظور، بافت یا سلول را با یک آنتی‌بادی نشاندار با فلوروکروم یا آنزیم انکوبه می‌کنند و سپس با توجه به محل قرارگرفتن ماده نشانگر که با میکروسکوپ مناسبی تعیین می‌شود، موقعیت آنتی‌ژن را مشخص می‌نمایند. در نوع قدیمی این روش که به نام ایمونوفلورسانس (immunofluorescence) نامیده می‌شود، آنتی‌بادی را با یک ماده فلورسنت نشاندار نموده و سپس آنرا به یک لایه سلولی یا برش منجمد شده (frozen section) بافت اضافه می‌کردند تا به آن متصل گردد. سلول‌ها یا بافت‌های رنگ‌آمیزی شده را با میکروسکوپ فلورسانس جهت تعیین محل قرارگیری آنتی‌بادی مورد بررسی قرار می‌دادند. حساسیت (sensitivity)، با استفاده از روش‌های تقویت آنزیمی جهت شناسایی رنگ‌های فلورسنت به طور چشمگیری افزایش یافته است. امروزه میکروسکوپ‌های ایمونوفلورسانس همراه با ابزارهای خودکار اسکن کننده لام و نیز ابزارهای تصویربرداری چندطیفی استفاده می‌شوند که می‌توانند تداخلات ناشی از سیگنال‌های به دست آمده از فلوروفورهای با طول موج بسیار نزدیک به هم را بکاهند و این امکان را فراهم کنند که تعداد بسیار زیادی از پروپ‌های فلورسنت جهت رنگ‌آمیزی چندرنگی بافت‌ها مورد استفاده قرار گیرند. در حال حاضر با استفاده از رویکردهای بازیابی آنتی‌ژن، ایمونوفلورسانس چندطیفی همراه با تقویت سیگنال، ابزارهای اسکن کننده لام و تصویربرداری چندطیفی، امکان نمایان کردن و کمی‌سازی هر زیررده (subset) شناخته شده‌ای از سلول T، سلول‌های B مختلف و همچنین ماکروفاژها در یک لام منفرد از یک بافت تثبیت شده وجود دارد. اگرچه این روش حساسیت زیادی دارد، ولی

می‌توان از روشهای ساندویچ استفاده نمود. برای مثال، بجای متصل کردن آنزیم horseradish peroxidase به آنتی‌بادی موشی اختصاصی علیه آنتی‌ژن مورد نظر، می‌توان آن را به آنتی - آنتی‌بادی دوم (مانند آنتی‌بادی خرگوشی بر علیه Ig موشی) متصل کرد که خود جهت اتصال به آنتی‌بادی غیرنشاندار اول بکار می‌رود. زمانی که نشانگر (label) مستقیماً به آنتی‌بادی اختصاصی اولیه متصل می‌شود، روش را مستقیم (direct) و هنگامی که مادهٔ نشانگر به آنتی‌بادی دوم یا حتی سوم چسبانده می‌شود، روش را غیرمستقیم (indirect) می‌نامند. در برخی از موارد، از مولکولهای دیگری غیر از آنتی‌بادی در روشهای غیرمستقیم استفاده می‌شود. برای نمونه، می‌توان پروتئین A استافیلوکوک را که به IgG متصل می‌شود یا اویدین (avidin) را که به آنتی‌بادیهای اولیهٔ نشاندار شده با بیوتین (biotin) اتصال می‌یابد، به مواد فلوروکروم یا آنزیمها متصل کرد.

در نوع جدیدی از این روش‌ها که تصویربرداری پرتو یونی چندگانه (multiplexed ion beam imaging) نامیده می‌شود، از آنتی‌بادی‌های نشاندار شده با ایزوتوپ استفاده می‌گردد. این روش می‌تواند به صورت همزمان تا ۴۰ آنتی‌ژن را شناسایی کند و بنابراین توزیع فضایی بسیاری از مولکول‌ها و سلول‌های مختلف در یک بافت را تعیین می‌کند.

**سنجش واکنش‌های متقابل آنتی‌ژن - آنتی‌بادی**  
در بسیاری از موارد، دانستن میل پیوندی (affinity) یک آنتی‌بادی برای یک آنتی‌ژن، یعنی قدرت اتصال یک آنتی‌بادی منفرد به یک آنتی‌ژن، بسیار مهم است. میل پیوندی به صورت ثابت تفکیک تعادلی ( $K_d$ ) اندازه‌گیری و بیان می‌شود.  $K_d$  کمتر، بیانگر میل پیوندی بیشتر می‌باشد. اثربخشی آنتی‌بادی‌ها در حفاظت علیه عفونت یا کارایی یک آنتی‌بادی مونوکلونال به عنوان مادهٔ واکنشگر تجربی یا درمانی به میل پیوندی آن بستگی دارد. میل پیوندی آنتی‌بادی برای آنتی‌ژن‌های کوچک (مانند هاپتن‌ها) قبلاً با روش دیالیز تعادلی (equilibrium dialysis) محاسبه می‌شد. در این روش، دو محفظه پر از مایع وجود دارد که به وسیله یک غشای نیمه تراوا (semi permeable) از هم جدا می‌شوند. این غشاء به آنتی‌ژن اجازه عبور داده اما به آنتی‌بادی اجازه عبور نمی‌دهد. مقدار مشخصی از آنتی‌ژن در

میکروسکوپ فلورسانس ابزار ایده‌آلی برای تشخیص جزئیات ساختاری سلول یا بافت نمی‌باشد چون نسبت سیگنال‌های واقعی به غیر واقعی (signal-to-noise ratio) در آن پایین است. آنالیز بیشتر گرانول‌ها در ساختارهای درون سلولی را می‌توان به وسیله میکروسکوپ هم‌کانون (confocal) و میکروسکوپ چند فوتونه (multi-photon) که امکان تصویربرداری زنده از بافت‌ها را فراهم می‌کند محقق کرد؛ میکروسکوپ هم‌کانون جهت حذف نور فلورسانس غیرمتمرکز از تکنولوژی تفکیک نوری استفاده می‌نماید و میکروسکوپ چند فوتونه از تشکیل نور غیرمتمرکز جلوگیری می‌کند.

یک رویکرد کلاسیک دیگر برای آنالیز آنتی‌ژن‌ها در بافت‌ها استفاده از آنتی‌بادی‌های متصل به آنزیم‌ها می‌باشد که باعث تبدیل سوبسترای بی‌رنگ به مواد رنگی غیرمحلولی می‌شوند که در محل آنزیم رسوب می‌نمایند؛ اما این رویکرد برای آنالیزهای ایمونوهیستوشیمی، امکان نمایان کردن تعداد محدودی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی را در یک زمان فراهم می‌کند. سپس از یک میکروسکوپ نوری معمولی برای تعیین محل آنتی‌بادی در سلول یا بافت رنگ‌آمیزی شده، استفاده می‌شود. در رایج‌ترین نوع این روش از آنزیم horseradish peroxidase استفاده می‌گردد که به نام تکنیک ایمونوپراکسیداز (immunoperoxidase technique) نامیده می‌شود. آنزیم مورد استفادهٔ دیگر آلکالین فسفاتاز (alkaline phosphatase) است. در صورت استفاده همزمان از آنتی‌بادیهای مختلف که به آنزیمهای متفاوتی متصل شده‌اند، می‌توان محل قرارگیری آنتی‌ژنهای مختلف را به طور همزمان و با دو رنگ متفاوت مشخص کرد. در روش دیگر، آنتی‌بادی را به یک پروب غنی از الکترون (electron-dense probe) مانند طلای کولوئیدی متصل می‌کنند و برای تعیین محل قرارگیری آن در داخل سلول از میکروسکوپ الکترونی استفاده می‌نمایند، روشی که ایمونوالکترون میکروسکوپی (immunoelectron microscopy) نامیده می‌شود. از ذرات طلای با اندازه‌های مختلف، برای تعیین همزمان موقعیت آنتی‌ژنهای گوناگون در سطح فراساختاری (ultrastructure) استفاده می‌شود.

در تمام روش‌های ایمونومیکروسکوپی (immunomicroscopic methods) برای تقویت سیگنال



## موش‌های ترانس ژنیک و هدف قراردادن ژن‌ها

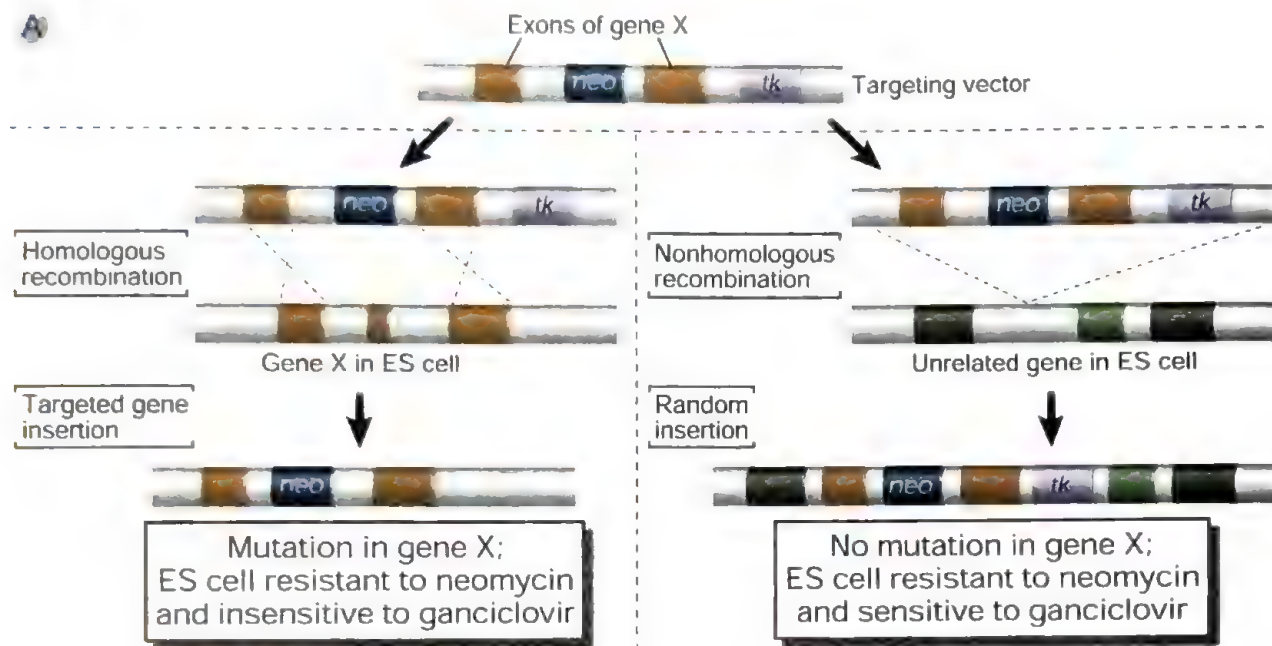
برای اینکه عملکردهای فرآورده‌های ژنی خاصی را در بدن موجود زنده مورد مطالعه قرار دهیم، از سه روش مهم و مرتبط می‌توان استفاده کرد؛ ایجاد موشهای با ژن انتقالی معمول (transgenic mice) که ژن خاصی را در یک بافت مشخص به صورت نابجا بروز می‌دهند، پدید آوردن موشهای حذف ژن شده (knockout mice) که در آنها با استفاده از اختلال هدف‌دار، عملکرد ژن خاصی را متوقف می‌کنند و تولید موش‌هایی که در آنها یک ژن موجود در ژنوم با شکل تغییر یافته‌ای از همان ژن جایگزین می‌شود (knockin mice). رویکرد knockin می‌تواند هم یک ژن طبیعی را با یک ژن موتاسیون یافته جایگزین کند یا یک ژن موتاسیون یافته موجود را با یک فرم طبیعی آن اصلاح نماید. این روش‌ها که مبتنی بر موش‌های مهندسی ژنتیکی هستند، به صورت گسترده‌ای برای آنالیز تعداد زیادی از پدیده‌های بیولوژیک مانند بسیاری از جنبه‌های پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آدپتیو مورد استفاده قرار می‌گیرند.

برای ایجاد موشهای ترانس ژنیک معمول توالی‌هایی از DNA بیگانه موسوم به ترانس ژن (transgene) را وارد پروتوکلاوس تخمهای بارور شده موش نموده و این تخمها را در لوله تخمدان موشهای ماده‌ای که به طور کاذب باردار می‌شوند، قرار می‌دهند. به طور معمول، در صورتی که چند صد کپی از یک ژن به داخل پروتوکلاوس تزریق شود، حدود ۲۵٪ از موشهای متولد شده ترانس ژنیک خواهند بود. تعداد یک تا پنجاه کپی از ترانس ژن، به صورت پشت سرهم در یکی از مکان‌هایی که کروموزوم به طور اتفاقی شکسته است، وارد شده و سپس به صورت یک صفت مندلی ساده به ارث می‌رسند. از آنجایی که معمولاً جایگزینی ترانس ژن پیش از همانندسازی DNA صورت می‌گیرد، اکثر موالید ترانس ژنیک (حدوداً ۷۵٪) در تمامی سلولهای خود از جمله سلول‌های زایا (germ cells) دارای این ترانس ژن می‌باشند. در اکثر موارد، جایگزینی DNA بیگانه عملکرد طبیعی ژن را مختل نمی‌کند. همچنین موشهای پدید آمده، از لحاظ ترانس ژن هتروزیگوت هستند اما می‌توان از آمیزش آنها رده‌های هموزیگوت نیز به دست آورد.

مزیت فوق‌العاده با ارزش تکنولوژی ترانس ژنیک در این

یک محفظه و مقدار مشخصی از آنتی‌بادی در محفظه دیگر ریخته می‌شود. بعد از مدتی، تعادل برقرار می‌شود و غلظت آنتی ژن اتصال نیافته در هر دو محفظه برابر می‌گردد اما مقدار اضافی از آنتی ژن در محفظه حاوی آنتی‌بادی وجود دارد که چون به آنتی‌بادی متصل است، نمی‌تواند از طریق غشا انتشار یابد و از محفظه خارج شود. مقدار این آنتی ژن اضافی به غلظت آنتی ژن آزاد اصلی، غلظت آنتی‌بادی و ثابت تفکیک ( $K_d$  dissociation constant) میان‌کنش اتصالی بستگی دارد.  $K_d$  می‌تواند با اندازه‌گیری غلظتهای آنتی ژن و آنتی‌بادی به روش اسپکتروسکوپی (spectroscopy) یا سایر روشها مانند نشانگرهای روی آنتی‌بادی و آنتی ژن، محاسبه گردد.

یک روش جدیدتر جهت تعیین  $K_d$  که امروزه مرسوم تر می‌باشد، اندازه‌گیری سرعت تشکیل و تفکیک کمپلکس آنتی ژن - آنتی‌بادی بر روی یک سطح جامد با به کارگیری تکنیک‌های نوری خاص مانند رزونانس پلاسما سطحی (surface plasma resonance, SPR) یا تفاوت در انعکاس انتشار مورب تعدیل شده به واسطه پولاریزاسیون (polarization-modulated oblique-incidence reflectivity difference, OI-DR) می‌باشد. در این تکنیک‌ها، آنتی ژن یا آنتی‌بادی بر روی یک سطح فلزی جامد نازک (در SPR) و یا سطح شیشه‌ای (در OI-DR) تثبیت شده و لیگاند (آنتی‌بادی یا آنتی ژن) از روی این سطوح عبور داده می‌شود. یک پرتو لیزر تک‌رنگ متمرکز با یک زاویه مشخص بر این سطوح تابانده شده و نور منعکس شده آنالیز می‌گردد. تغییرات در سطوح که به علت تشکیل و یا تفکیک کمپلکس آنتی ژن - آنتی‌بادی ایجاد می‌شوند، موجب ایجاد تغییرات ویژه‌ای در نور منعکس شده (به صورت متمایز برای هر روش) می‌گردد. این تغییرات برای تعیین سرعت تشکیل و تفکیک کمپلکس ایمنی به کار می‌رود که تا اندازه‌ای به غلظت آنتی‌بادی و آنتی ژن و میل پیوندی واکنش میان آن دو بستگی دارد. برای محاسبه ثابت سرعت اتصال ( $k_{on}$  rate constant) و ثابت سرعت تجزیه ( $k_{off}$  rate constant) می‌توان با استفاده از تکنیک‌های نوری سرعت واقعی اتصال یا تفکیک را به ترتیب اندازه‌گیری نمود. نسبت  $k_{off}/k_{on}$  معادل ثابت تفکیک ( $K_d$ ) می‌باشد.



**شکل ۵-۸. تولید موش حذف ژن شده. A.** تخریب ژن X در سلول بنیادی جنینی (ES) با روش نو ترکیبی همولوگ انجام می‌گیرد. ناقل هدفی که دارای توالی‌هایی مشابه با دو اگزون ژن X در دو طرف ژن مقاومت به نئومایسین (neo) می‌باشد، به جمعیتی از سلولهای ES انتقال داده می‌شوند. ژن neo یکی از اگزون‌های ژن X را متعاقب نو ترکیبی همولوگ جایگزین کرده یا تخریب می‌نماید. ژن تیمیدین کیناز (tk) موجود در ناقل تنها زمانی وارد ژنوم می‌شود که نو ترکیبی تصادفی غیر همولوگ اتفاق افتد.

حیوانی اختلالات تک‌ژنی می‌باشد و روش قطعی برای اثبات عملکرد ضروری محصول یک ژن در بدن به شمار می‌رود. این تکنیک مبتنی بر پدیده نو ترکیبی همولوگ (homologous recombination) است. در صورتی که یک ژن برونزاد، مثلاً از طریق electroporation وارد سلولی شود، می‌تواند به طور تصادفی در داخل ژنوم آن سلول جای گیرد. با وجود این، اگر آن ژن توالی مشابه (همولوگ) با یکی از ژنهای خود سلول را داشته باشد، ترجیحاً با همان توالی درونزاد، نو ترکیبی انجام شده و جایگزین آن می‌گردد. برای گزینش سلولهایی که در آنها نو ترکیبی همولوگ صورت گرفته است، از استراتژی انتخاب دارویی استفاده می‌شود. قطعه DNA همولوگی که باید درون سلول قرار بگیرد، معمولاً در یک ناقل (vector) که دارای ژنهای مقاومت به نئومایسین (neo) و تیمیدین کیناز (tk) ویروسی است قرار می‌گیرد (شکل ۵-۸A). این ناقل هدف به نوعی سازمان یافته است که ژن مقاومت به نئومایسین را همواره وارد DNA کروموزومی می‌کند اما در صورت وقوع نو ترکیبی همولوگ (برعکس جایگزینی تصادفی)، ژن tk از بین می‌رود. سلولها با ناقل

است که می‌توان توالیهای کدکننده ژن مورد نظر را از طریق اتصال به توالیهای تنظیمی که به طور طبیعی موجب بروز انتخابی ژنها در بافتهای خاص می‌شوند، تنها در آن بافتها بارز نمود. به طور مثال، برای بروز بیش از حد ژنهایی نظیر ژنهای بازآرایی شده پذیرنده آنتی ژنی در لنفوسیتها، از پروموترها (پیش‌برنده‌ها) و تشدیدکننده‌های (enhancers) لنفاوی استفاده می‌شود و برای بروز ژنها در سلولهای  $\beta$  جزایر لانگرهانس می‌توان از پروموتر انسولین استفاده کرد. ترانس ژنها می‌توانند تحت کنترل پروموترهای پاسخ‌دهنده به داروها یا هورمونها نظیر تتراسیکلین یا استروژنها نیز بروز کنند. در اینگونه موارد، می‌توان با تزریق عامل القاءکننده به طور دلخواه نسخه‌برداری از ژن انتقالی را کنترل نمود. عیب بعضی از رویکردهای ترانس ژنیک این است که بروز محصول ترانس ژن اغلب با همان کینتیک و یا به همان میزان پروتئین اندوزن نمی‌باشد. بنابراین تفسیر نتایج تجربی ممکن است دشوار باشد.

ایجاد موشهای knockout توسط موتاسیون هدف‌دار یا تخریب ژنی، یکی از روشهای مؤثر در پدیدآوردن مدل‌های

B

Transfect targeting  
construct into ES cells  
from mouse with  
dominant coat color

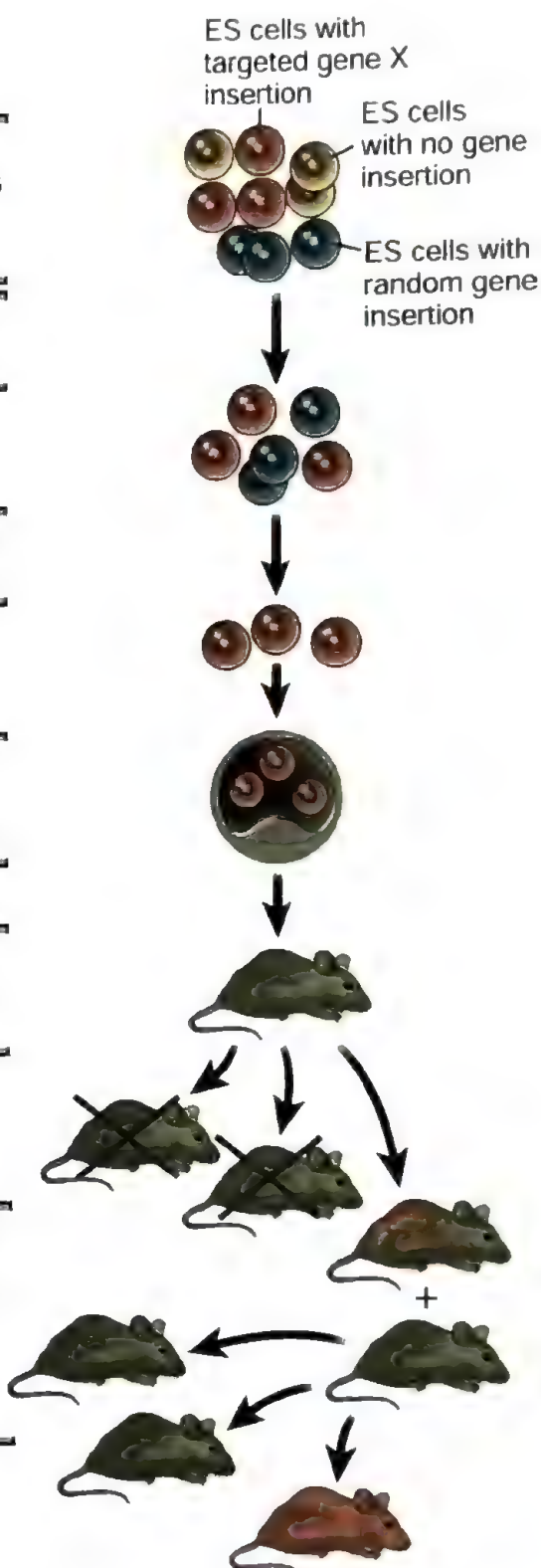
Neomycin treatment  
(positive selection)

Ganciclovir treatment  
(negative selection)

Inject ES cells with  
targeted mutation  
into mouse blastocyst

Implant blastocyst  
into pseudopregnant  
female mouse

Choose offspring with  
chimeric coat color  
partly derived from  
ES cells and breed  
to achieve germline  
transmission



**شکل ۵-۸. (ادامه). B.** سلولهای ES که ناقل هدف به آنها منتقل شده است، توسط نئومايسين و گانسیکلوویر انتخاب می‌شوند به طوری که تنها سلولهایی با ژن جایگزین شده (نو ترکیبی همولوگ) زنده می‌مانند. سپس این سلولها به درون یک بلاستوسیست تزریق شده و در درون رحم یک موش باردار کادب کاشته می‌شوند. موش کایمریکی به وجود می‌آید که در آن تعدادی از بافتها از سلول ES حامل موتاسیون هدف در ژن X مشتق می‌شوند. این موشهای کایمریک با پوشش دورنگی نشان داده شده‌اند که شامل نژادهای موشی هستند که سلولهای ES و نیز بلاستوسیست از آنها مشتق شده‌اند. اگر موتاسیون در سلولهای زایا وجود داشته باشد، می‌توان آنرا با آمیزش بیشتر تقویت نمود.



موتاسیون یافته‌ی هتروزیگوت، حالت کایمریک دارند بدین معنی که برخی از بافتها از سلولهای ES و برخی دیگر از باقیمانده‌ی بلاستوسیسست طبیعی منشأ می‌گیرند. معمولاً سلولهای زایا نیز حالت کایمریک دارند اما از آنجایی که این سلولها هاپلوئید هستند، فقط بعضی از آنها حاوی کروموزوم دارای ژن تخریب‌شده (یا موتاسیون یافته) می‌باشند. در صورتی که موشهای کایمریک با حیوانات طبیعی (wild-type) آمیزش داده شوند، اسپرم یا تخمک دارای کروموزوم حامل ژن موتاسیون یافته با انواع طبیعی (wild type) خود ترکیب می‌گردند و تمامی سلولهای حاصل از چنین زیگوتی از لحاظ ژن موتاسیون یافته هتروزیگوت خواهند بود (این پدیده را انتقال ژرم لاین [germline transmission] می‌نامند). با آمیزش این موشهای هتروزیگوت، حیواناتی پدید می‌آیند که از لحاظ ژن موتاسیون یافته، هموزیگوت هستند و فراوانی آنها را می‌توان با استفاده از اصل جداسازی ساده ژنهای مندلی پیش‌بینی نمود. چنین موشهای حذف ژن شده‌ای (knockout mice)، ژن هدف را بروز نمی‌دهند.

از نوترکیبی همولوگ می‌توان برای جایگزینی یک ژن طبیعی با نسخه تغییر یافته همان ژن (و یا با ژن دیگر) استفاده کرد و در نتیجه سویه موشی با ژن جایگزین شده (knockin) به وجود آورد. موش‌های knockin را می‌توان برای ارزیابی عواقب بیولوژیک تغییر در یک باز در مقابل حذف یک ژن مورد استفاده قرار داد. اساساً رویکرد knockin را می‌توان برای جایگزین کردن یک ژن معیوب با ژن سالم نیز به کار برد. در برخی حالات خاص یک ژن متفاوت را می‌توان با استفاده از استراتژی knockin در یک جایگاه مشخص ژنوم قرار داد به جای این که همانند موش‌های ترانسژنیک معمول در یک جایگاه تصادفی باشد. این استراتژی زمانی به کار می‌رود که نیاز است تا بروز ترانس ژن تحت کنترل توالیهای خاصی از DNA درونزاد نظیر ناحیه پروموتور یا تشدیدکننده خاصی باشد. در این حالت، ناقل هدف دارای ژن برونزاد کدکننده فرآورده مورد نظر و نیز توالی‌هایی مشابه (همولوگ) با ژن درونزاد می‌باشد که ناحیه خاص نوترکیبی را تعیین می‌کند.

اگرچه استراتژی معمولی که در بالا برای هدف قراردادن ژن شرح داده شد، کاربرد زیادی در تحقیقات ایمونولوژی دارد،

مجاور می‌شوند و سپس در محیطی حاوی نئومایسین و ganciclovir یعنی دارویی که تیمیدین کیناز از آن متابولیت سمی ایجاد می‌کند، رشد داده می‌شوند. سلولهایی که ژن مورد نظر را به طور تصادفی پذیرفته‌اند در برابر نئومایسین مقاوم خواهند بود، اما توسط ganciclovir از بین می‌روند، در عوض سلولهایی که در آنها نوترکیبی همولوگ صورت گرفته است، به دلیل این که ژن neo بیان می‌شود اما ژن tk بیان نمی‌گردد، در برابر هر دو دارو مقاوم خواهند بود. این انتخاب مثبت - منفی تضمین می‌کند که ژن وارد شده در سلول‌های زنده مانده، دچار نوترکیبی همولوگ با توالی‌های درونزاد شده باشد. معمولاً حضور DNA قرار گرفته در وسط یک ژن درونزاد، توالیهای کدکننده آن را تخریب کرده و بروز یا عملکرد آن ژن را مختل می‌کند. به علاوه، ناقلین هدف را می‌توان به گونه‌ای طراحی کرد که نوترکیبی همولوگ باعث حذف یک یا چند اگزون از ژن درونزاد گردد.

برای ایجاد موشی که ژن مورد نظر در آن به صورت تخریب شده یا موتاسیون یافته باشد، ابتدا از ناقل هدفی استفاده می‌شود تا ژن مورد نظر را در یک رده سلول بنیادی جنین موش (murine embryonic stem [ES] cell line) تخریب کند. سلولهای ES سلولهای چندتوانه‌ای هستند که از جنین موش به دست می‌آیند و در کشت سلولی می‌توان آنها را تکثیر داده و وادار به تمایز نمود یا اینکه آنها را در یک بلاستوسیسست موش جای داد و آن بلاستوسیسست را در موشی که به طور کاذب باردار شده است، رشد داد و به حاملگی با طول مدت طبیعی (حاملگی ترم) رساند. نکته مهم این است که اخلاف سلولهای ES به طور طبیعی به بافتهای بالغی تکامل می‌یابند که ژنهای برونزاد منتقل شده به سلولهای ES را بروز می‌دهند. بنابراین، ناقل هدفی که برای تخریب یک ژن خاص طراحی شده است، در داخل سلولهای ES قرار می‌گیرد و همانطور که در بالا اشاره شد، کلنی‌هایی که روی یک کروموزوم آنها نوترکیبی همولوگ رخ داده است با استفاده از داروها گزینش می‌شوند (شکل A-5B). وجود نوترکیبی مورد نظر را می‌توان از طریق بررسی DNA با روشهایی نظیر هیبریدیزاسیون ساترن بلات یا PCR به اثبات رسانید. سلولهای ES انتخاب شده به داخل بلاستوسیسست تزریق شده و درون یک موش ماده باردار کاذب کاشته می‌شوند. موشهای ایجادشده از لحاظ برخورداری از ژنهای تخریب‌شده یا

ولی دارای محدودیت‌هایی نیز می‌باشد. اول، موتاسیون در یک ژن در طول تکامل ممکن است با تغییر یافتن بروز سایر فرآورده‌های ژنی جبران شود و در نتیجه عملکرد ژن هدف مبهم بماند. دوم، در موش‌های معمولی حذف ژن شده، نمی‌توان اهمیت یک ژن را فقط در یک بافت یا فقط در یک زمان خاص در حین تکامل به آسانی ارزیابی کرد. سوم، ژنی که به عنوان مارکر انتخاب عملکرد بکار می‌رود نظیر ژن مقاومت به نئومایسین، به طور دائمی وارد ژنوم حیوان می‌شود و این تغییر ممکن است اثرات غیرقابل پیش‌بینی بر روی فنوتیپ حیوان داشته باشد. یکی از اصلاحات مهمی که در تکنولوژی حذف ژنی به عمل آمده و می‌تواند بسیاری از ایرادات آن را برطرف نماید، استفاده از روش هدف‌گیری مشروط (conditional targeting approach) است.

این رویکرد به صورت معمول از سیستم نو ترکیبی (*Cre/loxP*) که از باکتریوفاژ گرفته شده است، استفاده می‌کند. آنزیم Cre یک ریکامیناز DNA می‌باشد که قطعه‌ای به نام *loxP* به طول ۳۴bp را شناسایی می‌کند و باعث حذف شدن قطعات ژنی می‌شود که در دو طرف خود به وسیله جایگاه‌های *loxP* در جهت یکسان احاطه شده‌اند. برای تولید موش‌هایی که دارای ژن‌های نشاندار با *loxP* (*loxP*-tagged genes) هستند، ناقل‌های هدفی طراحی می‌شوند که دارای یک جایگاه *loxP* در مجاورت ژن مقاومت به نئومایسین (*neo*) در یک انتهای دومین جایگاه *loxP* در مجاورت توالی‌های مشابه (همولوگ) با هدف در انتهای دیگر می‌باشند. این ناقلین به سلول‌های ES منتقل می‌شوند و مطابق روشی که در بالا برای موش‌های حذف ژن شده معمولی گفته شد، موش‌های دارای ژن هدف حامل *loxP* در طرفین ژن و در عین حال کارا تولید می‌شوند. سپس نژاد دوم موشی که حامل ترانس ژن *cre* است با نژاد حامل ژن هدف و دارای *loxP* در طرفین ژن ("*loxP*-flanked, 'floxed'") آمیزش داده می‌شود. در فرزندان حاصل، بروز ریکامیناز Cre باعث حذف ژن هدف خواهد شد. توالی‌های ژن طبیعی و ژن مقاومت به نئومایسین (*neo*)، هر دو حذف می‌شوند. نکته مهم آن است که در صورت استفاده از ترانس ژن‌های *cre* با پروموتورهای مختلف، می‌توان بروز ژن *cre* و در نتیجه حذف ژن هدف را به بافتهای خاص یا زمانهای مشخص محدود کرد. برای مثال، جهت حذف انتخابی یک ژن فقط در ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها می‌توان

از موش ترانس ژنیک *cre* استفاده نمود که در آن *cre* تحت کنترل پروموتور لیزوزیم می‌باشد، یا حذف انتخابی یک ژن فقط در سلول‌های T تنظیمی می‌تواند با استفاده از پروموتور *foxp3* کنترل کننده ترانس ژن *cre* صورت گیرد. نمونه‌ای دیگر، استفاده از پروموتور قابل القاء توسط استروئید است تا بروز Cre و حذف ژنی بعدی تنها زمانی اتفاق افتد که موشها دوزی از دگزامتازون را دریافت نمایند. تغییرات دیگری در این تکنولوژی به عمل آمده تا بتوان حیوانات موتاسیون یافته مشروط (conditional mutants) را ایجاد نمود. همچنین از تکنولوژی *Cre/loxP* برای تولید موش‌هایی با ژن جایگزین شده (knockin) نیز استفاده می‌کنند. در این حالت، جایگاه‌های *loxP* در ناقل هدف قرار داده می‌شوند به طوری که در طرفین ژن مقاومت به نئومایسین (*neo*) و توالی‌های مشابه (همولوگ) واقع شوند ولی در طرفین توالی‌های ژنی جایگزینی (knockin) قرار نگیرند. بنابراین، پس از حذف با واسطه *cre* ژن برونزاد در ناحیه مورد نظر در ژنوم باقی می‌ماند.

تکنولوژی Gene knockin (جایگزین) برای تولید موش نشاندار «reporter» استفاده می‌شود، در این موش‌ها سلول‌هایی که به طور نرمال یک پروتئین مشخص را بیان می‌کنند، به طور همزمان یک مولکول فلورسنت را نیز به عنوان پروتئین طبیعی بیان می‌نمایند. این امکان با جایگزین کردن یک ژن طبیعی با یک ترانس ژن کد کننده پروتئین نشاندار فلورسنت (fluorescent reporter protein) در کنار پروتئین طبیعی، که هر دو تحت کنترل پروموتور و افزاینده طبیعی هستند، فراهم می‌شود. موش Reporter تولید شده است تا امکان ردیابی سلول‌های ایمنی از یک زیررده خاص را به صورت *in vivo* فراهم سازد؛ مانند موشی که در آن سلول‌های تولید کننده یک سایتوکاین به طور همزمان یک پروتئین فلورسنت را هم بارز می‌کنند. این سلول‌ها را می‌توان با استفاده از میکروسکوپ فلورسنت *intravital* ردیابی نمود. همچنین سلول‌های بارز کننده ژن reporter می‌توانند به صورت زنده تفکیک شده و هدف مطالعات عملکردی *ex vivo* قرار بگیرند، حتی اگر ژن طبیعی گزارش شده یک فاکتور نسخه‌برداری هسته‌ای باشد که بیان آن فقط با روش‌هایی که سلول‌ها را می‌کشند قابل بررسی است. برای مثال، سلول‌های T تنظیمی زنده می‌توانند به

### فعال‌شدن پلی‌کلونال سلول‌های T

فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T، بدون توجه به ویژگی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی، به تمامی یا اغلب کمپلکس‌های TCR متصل شده و سلول‌های T را در مسیری مشابه مجموعه‌های پپتید - MHC موجود بر سطح APCها، فعال می‌کنند. فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال، اغلب در آزمایشگاه به منظور فعال کردن سلول‌های T جدا شده از خون انسان یا بافت‌های لنفونیدی حیوانات آزمایشگاهی به کار می‌روند. همچنین این فعال‌کننده‌ها، می‌توانند برای فعال کردن سلول‌های T با ویژگی آنتی‌ژنی ناشناخته به کار روند و قادرند یک پاسخ قابل مشاهده از جمعیت‌های مختلط سلول‌های T بکر را موجب شوند، حتی اگر فراوانی سلول‌های اختصاصی برای هر آنتی‌ژن، آنقدر کم باشد که نتواند به تنهایی یک پاسخ قابل سنجش و مشاهده ایجاد کند. لکتین‌های گیاهی پلی‌مریک متصل شونده به کربوهیدرات، نظیر کونکاناوالین A و فیتوهماگلوتنین (PHA) یک گروه رایج از فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول T هستند. این لکتین‌ها، به طور اختصاصی به واحدهای قندی ویژه بر سطح گلیکوپروتئین‌های سطح سلول T نظیر TCR و پروتئین‌های CD3 متصل شده و به این طریق، سلول‌های T را تحریک می‌کنند. همچنین آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای پروتئین‌های CD3 همراه با TCR، به عنوان فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T عمل می‌کنند و امروزه به صورت معمول بیشتر از لکتین‌های گیاهی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در اغلب موارد، برای القای پاسخ بهینه فعال شدن، نیاز است تا این آنتی‌بادی‌ها، بر سطوح جامد یا ذرات، بی‌حرکت شده یا با واسطه آنتی - آنتی‌بادی ثانویه اتصال متقاطع پیدا کنند. از آنجایی که فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال محلول، سیگنال‌های کمک محرک را، که به طور طبیعی به وسیله APCها تأمین می‌شوند، فراهم نمی‌کنند، این فعال‌کننده‌ها به طور معمول به همراه آنتی‌بادی‌های تحریک‌کننده پذیرنده کمک محرک‌ها نظیر آنتی CD28 به کار می‌روند. سوپراآنتی‌ژن‌ها که نوع دیگری از محرک‌های پلی‌کلونال هستند، به همه سلول‌های T که نوع خاصی از زنجیره  $\beta$  TCR را بیان می‌کنند، متصل شده و آنها را فعال می‌کنند (فصل ۱۶، شکل ۳-۱۶). سلول‌های T با هر نوع ویژگی آنتی‌ژنی، می‌توانند توسط عوامل فارماکولوژیک نظیر

روش تفکیک FACS از غدد لنفاوی موشی reporter جدا شوند که پروتئین فلورسنت سبز را به طور همزمان با فاکتور نسخه‌برداری FOXP3 بارز می‌کنند.

یک رویکرد جدید برای ایجاد موتاسیون در رده‌های سلولی و سلول‌های ES، از تغییر در سیستم دفاعی باکتریایی علیه DNA بیگانه استفاده می‌کند که سیستم CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Cas9) (نوکلئاز ۹ همراه با CRISPR) نام دارد. در تغییرات ویرایش ژنی این سیستم، یک RNA راهنما (guide RNA) با یک توالی DNA هدف منتخب، هیبرید شده و به نوکلئاز Cas9 اجازه می‌دهد که یک شکست دورشته‌ای هدف‌دار به وجود آورد. در حالی که این شکست می‌تواند یک ژن را تخریب کند، انتقال همزمان یک پلاسمید حاوی نوع موتاسیون یافته توالی هدف، اجازه نو ترکیبی همولوگ مؤثر و ایجاد یک موتاسیون Knockin هدفمند را فراهم می‌کند. این روش سریع‌ترین شیوه در دسترس برای تولید موتاسیون‌های Knockout و Knockin در رده‌های سلولی یا در ژرم‌لاین حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد.

### روش‌های مطالعه پاسخ لنفوسیت T

دانش کنونی ما درباره رویدادهای سلولی فعال شدن سلول T، براساس طیفی از تکنیک‌های آزمایشگاهی است که با بکارگیری این تکنیک‌ها، جمعیت‌های مختلف سلول‌های T، با محرک‌های مشخص تحریک شده و پاسخ‌های عملکردی آنها ارزیابی می‌شود. با بررسی‌های آزمایشگاهی *in vitro* بخش اعظمی از دانسته‌ها درباره تغییراتی که در یک سلول T به دنبال تحریک آنتی‌ژنی رخ می‌دهد، فراهم شده است. اخیراً تکنیک‌های متعددی برای مطالعه تکثیر سلول T، بروز سایتوکائینی و توزیع مجدد آناتومیک سلول‌های T در پاسخ به فعال شدن با واسطه آنتی‌ژن در داخل بدن (*in vivo*) توسعه یافته‌اند. رویکردهای آزمایشگاهی جدید به ویژه، برای بررسی فعال شدن سلول T بکر و تعیین محل سلول‌های T خاطره‌ای ویژه آنتی‌ژن به دنبال فروکش کردن پاسخ ایمنی، مفید بوده‌اند. این رویکردهای *in vivo* به طور گسترده‌ای در موش‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند.



دربر گیرنده رده‌های توموری مشتق شده از سلول‌های T هستند که در محیط آزمایشگاه بعد از حذف سلول‌های T بدخیم از حیوانات یا انسان مبتلا به لنفوم یا لوسمی سلول T، به دست آمده‌اند. اگرچه بعضی رده‌های سلولی مشتق شده از تومور، کمپلکس‌های TCR عملکردی را بارز می‌کنند، ولی ویژگی آنتی‌ژنی آنها ناشناخته است و این سلول‌ها اغلب با بکارگیری فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال به منظور اهداف آزمایشگاهی، تحریک می‌شوند. یک نمونه از رده توموری که به طور وسیعی به عنوان مدل برای مطالعه انتقال سیگنال سلول T به کار می‌رود، رده Jurkat می‌باشد که از سلول‌های لوسمی سلول T انسانی، مشتق شده است.

**موش‌های ترانس ژنیک TCR** یک منبع از سلول‌های T هموزن و طبیعی از نظر فنوتیپی هستند که ویژگی آنتی‌ژنی مشخصی دارند و به طور وسیعی در مطالعات تجربی به کار می‌روند. اگر ژن‌های بازآرایی شده زنجیره  $\alpha$  و  $\beta$  یک TCR واحد با ویژگی مشخص به عنوان ژن انتقالی در موش‌ها، بارز شوند، بخش عمده‌ای از سلول‌های T بالغ در موش، آن TCR را بروز می‌دهند. اگر TCR ترانس ژن، به یک زمینه فاقد RAG-1 یا RAG-2 منتقل شود، هیچ ژن TCR درونزادی بارز نشده و ۱۰۰٪ سلول‌های T، فقط TCR ترانس ژن را بارز خواهند کرد. سلول‌های T دارای TCR ترانس ژن، هم در آزمایشگاه و هم در داخل بدن، با یک آنتی‌ژن پتیدی واحد، فعال شده و با واسطه آنتی‌بادی‌هایی که اختصاصی برای TCR ترانس ژن هستند، شناسایی می‌شوند. یکی از مزایای منحصر به فرد موش‌های ترانس ژنیک TCR، این است که در این موش‌ها امکان جداسازی مقادیر کافی از سلول‌های T بکر با ویژگی مشخص وجود دارد در نتیجه یک فرد می‌تواند پاسخ‌های عملکردی به اولین تماس با آنتی‌ژن را بررسی کند. این مزیت به محققین امکان داده تا شرایط آزمایشگاهی را بررسی نموده که تحت چه شرایطی و با واسطه چه آنتی‌ژنی، فعال شدن سلول‌های T بکر منجر به تمایز آنها به زیرگروه‌های عملکردی نظیر سلول‌های Th1 و Th2 می‌شود (فصل ۹ را مشاهده نمایید). همچنین می‌توان سلول‌های T بکر را از موش‌های ترانس ژنیک TCR به موش‌های پذیرنده سینزینک طبیعی انتقال داد که آنجا در بافت‌های لنفوئید لانه گزینی می‌کنند. سپس موش پذیرنده در معرض آنتی‌ژنی قرار می‌گیرد که TCR ترانس ژن برای آن

ترکیب فوربول استر PMA و کلسیم یونوفور یونومايسين تحریک شوند که این عوامل سیگنال‌های تولید شده توسط کمپلکس TCR را تقلید می‌کنند.

### فعال شدن جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول T القاشده با آنتی‌ژن

**جمعیت‌های پلی‌کلونال** سلول‌های T طبیعی که غنی از سلول‌های T اختصاصی برای یک آنتی‌ژن خاص هستند را می‌توان از خون و اندام‌های لنفوئیدی محیطی افراد به دنبال ایمونیزاسیون با آن آنتی‌ژن، به دست آورد. ایمونیزاسیون موجب افزایش تعداد سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود که سپس در محیط آزمایشگاه با افزودن آنتی‌ژن و APC‌های دارای MHC سازگار به سلول‌های T، این سلول‌ها می‌توانند دوباره تحریک شوند. این رویکرد، برای مطالعه فعال شدن القاء شده با آنتی‌ژن در یک جمعیت متنوع از سلول‌های T که قبلاً فعال شده‌اند (primed) و TCR‌های بسیار متفاوتی را بارز می‌کنند، می‌تواند به کار رود. اما سلول‌های T بکر معمولاً در شرایط *in vitro* پاسخ خوبی به تحریک با آنتی‌ژن نمی‌دهند؛ احتمالاً به این علت که فراوانی سلول‌های اختصاصی برای هر آنتی‌ژن بسیار کم است.

### فعال شدن جمعیت‌های سلول T با ویژگی آنتی‌ژنی واحد بر اثر القای آنتی‌ژن

**جمعیت‌های منوکلونال** سلول‌های T که TCR‌های یکسانی را بارز می‌کنند، جهت آنالیزهای مولکولی، بیوشیمیایی و عملکردی مناسب بوده‌اند. محدودیت این جمعیت‌های منوکلونال این است که این سلول‌ها، به عنوان رده‌های کشت بافتی طولانی مدت نگهداری می‌شوند و بنابراین، ممکن است از نظر فنوتیپ، متفاوت از سلول‌های T طبیعی در داخل بدن باشند. یک نوع از جمعیت سلول‌های T منوکلونال که در ایمونولوژی تجربی به کار می‌رود، یک کلون سلول T اختصاصی آنتی‌ژن می‌باشد. هر دو کلون سلول‌های T یاریگر و سایتوتوکسیک از موش و انسان به دست آمده‌اند. سایر جمعیت‌های منوکلونال سلول T، که در مطالعه فعال شدن سلول‌های T به کار می‌روند، شامل هیبریدومای سلول T اختصاصی آنتی‌ژن هستند که مشابه هیبریدومای سلول B تولید می‌شوند (فصل ۵، شکل ۹-۵ را ببینید) و نیز

(5,6-carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester [CFSE]) می‌باشد که می‌توان در سلول‌ها با تکنیک استاندارد فلوسیتومتری، آن را مشخص کرد. هر زمان یک سلول T تقسیم می‌شود، محتوای ماده رنگی آن نصف می‌شود و بنابراین می‌توان تعیین کرد که آیا سلول‌های T کشت داده شده و یا سلول‌های T انتقال یافته که از بافت‌های لنفاوی موش پذیرنده به دست آمده‌اند تقسیم شده‌اند و نیز می‌توان مقدار دو برابر شدن‌های هر سلول T را تخمین زد.

تترامرهای پپتید - MHC برای تعیین سلول‌های T با ویژگی آنتی‌ژنی واحد که از خون یا بافت‌های لنفوئید انسان یا حیوانات آزمایشگاهی جدا شده‌اند، به کار می‌روند. این تترامرها حاوی ۴ کمپلکس پپتید - MHC می‌باشند که سلول T به طور طبیعی آنها را بر سطح APCها شناسایی می‌کنند. تترامر با تولید یک مولکول MHC کلاس یک محلول (بدون اتصال به غشاء) که به آن یک مولکول کوچک به نام بیوتین متصل شده و با بکارگیری تکنولوژی نو ترکیبی DNA ساخته می‌شود. بیوتین با میل پیوندی بالا به پروتئینی به نام آویدین متصل می‌شود. هر مولکول آویدین، به ۴ مولکول بیوتین متصل می‌شود. بنابراین آویدین، یک سوبسترا را برای شکل‌گیری ۴ پروتئین MHC متصل به بیوتین به وجود می‌آورد. مولکول‌های MHC را می‌توان با اتصال به پپتید مورد نظر، پایدار کرد و مولکول آویدین توسط فلوروکرومی نظیر FITC نشاندار می‌شود. این تترامر، به سلول‌های T اختصاصی کمپلکس پپتید - MHC با آویدیتی (avidity) بالا متصل می‌شود تا سلول‌های T را حتی در سوسپانسیون، نشاندار سازد. این روش، تنها رویکرد عملی برای شناسایی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن در انسان می‌باشد. برای مثال، می‌توان سلول‌های T در گردش و محدود به HLA-A2 که اختصاصی یک پپتید HIV هستند را با رنگ‌آمیزی سلول‌های خونی با تترامر مولکول‌های HLA-A2 متصل به پپتید، شناسایی کرد و شمارش نمود. از همین روش برای شمارش و جداسازی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی در افراد طبیعی و در بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمنی استفاده می‌شود. از تترامرهای پپتید - MHC که به TCR ترانس‌ژن خاصی متصل می‌شوند، می‌توان برای سنجش کمیت سلول‌های T ترانس‌ژنیک در بافت‌های مختلف بعد از انتقال انتخابی و تحریک آنتی‌ژنی استفاده

اختصاصی است. با بکارگیری آنتی‌بادی‌هایی که سلول‌های T حاوی TCR ترانس‌ژن را نشاندار می‌کنند، این امکان وجود دارد تا تکثیر و تمایز این سلول‌ها در داخل بدن بررسی شود و بتوان آنها را برای آنالیز پاسخ‌های یادآور (ثانویه) به آنتی‌ژن در خارج از بدن (ex vivo) جدا کرد.

### روش‌های شمارش و مطالعه پاسخ‌های عملکردی سلول‌های T

در گذشته ارزیابی تکثیر لنفوسیت‌های T، نظیر سایر سلول‌ها، اغلب در آزمایشگاه و با تعیین مقدار تیمیدین نشاندار با  $^3\text{H}$  که در DNA در حال تکثیر سلول‌های کشت داده شده، داخل می‌گردد، انجام می‌شد. میزان وارد شدن تیمیدین، یک معیار کمی از میزان سنتز DNA می‌باشد که معمولاً به طور مستقیم، متناسب با میزان تقسیم سلولی است. از آنجایی که استفاده از ایزوتوپ‌های رادیواکتیو در تحقیقات آزمایشگاهی به دلایل محیطی و ایمنی کاهش یافته است، سایر روش‌های سنجش تکثیر سلولی مرسوم‌تر گردیده است و این روش‌ها می‌توانند در شرایط آزمایشگاهی و همچنین در داخل بدن مورد استفاده قرار گیرند.

تکثیر لنفوسیت در داخل بدن، با تزریق آنالوگ تیمیدین به نام بروموداکسی یوریدین (bromodeoxyuridine [BrdU]) به حیوانات و یا نوشاندن آب حاوی BrdU به آنها و سپس رنگ‌آمیزی سلول‌های به دست آمده از این حیوانات با آنتی‌بادی ضد BrdU اندازه‌گیری می‌شود تا هسته‌هایی شناسایی و شمارش شوند که BrdU طی تکثیر DNA به داخل DNA آنها وارد شده است.

رنگ‌های فلورسنت را می‌توان برای ارزیابی تکثیر سلول‌های T در داخل بدن و یا در آزمایشگاه به کار برد. در ابتدا سلول‌های T با استرهای فلورسنت چربی دوست که از نظر شیمیایی واکنش‌پذیر هستند، نشاندار شده و سپس می‌توان این سلول‌ها را در محیط آزمایشگاه، تحت شرایط آزمایشگاهی متفاوت کشت داد و یا به طور انتخابی، به حیوانات آزمایشگاهی منتقل کرد. مواد رنگی، وارد سلول‌ها شده و پیوندهای کوالانسی با پروتئین‌های سیتوپلاسمی تشکیل داده و در نتیجه نمی‌توانند سلول‌ها را ترک کنند. یک ماده رنگی از این نوع که به طور معمول استفاده می‌شود، استر ۵ و ۶ کربوکسی فلورسئین دی‌استات سوکسینیمیدیل

استاندارد، قابل مشاهده می‌گردند. تعداد نقاط نشان‌دهنده تعداد سلول‌های T ترشح‌کننده سایتوکاین می‌باشد.

### آنالیز گنجینه پذیرنده سلول T

یک روش قدرتمند جهت تعیین اینکه آیا گسترش کلونال سلول T اتفاق افتاده است و یا برای تعیین ارتباط کلونال در میان جمعیت‌های مختلف سلول T، بررسی توالی یک و یا هر دو زنجیره TCR در جمعیت‌های سلول‌های T می‌باشد. از دو رویکرد گسترده استفاده می‌شود. در جمعیت‌های سلول‌های T، توالی‌یابی نسل بعدی (next-generation sequencing) DNA ژنومی یا RNA بیان شده می‌تواند برای دستیابی به توالی‌های CDR3 زنجیره  $\alpha$  یا  $\beta$  و یا هر دو زنجیره TCR به کار رود. بنابراین شاخص‌ترین کلون‌ها، توالی CDR3 مشخصه هر کلون و ژن‌های V و J استفاده شده در کلون‌های مجزا می‌توانند مشخص گردند و به شناسایی گسترش کلونال و نیز ارتباط کلونال بین زیرجمعیت‌های مختلف سلول T در یک بیمار و یا موش کمک کنند. از آنجایی که تنها تعداد خیلی کمی از آزمایشگاه‌های تحقیقاتی از TCR (به فرم محلول نو ترکیب) برای شناسایی آنتی‌ژن استفاده می‌کنند، به طور کلی شناسایی زنجیره  $\alpha$  و  $\beta$  همراه شده با یکدیگر (matched) در TCR در یک سلول منفرد به صورت رایج انجام نمی‌شود. با این حال، ظهور تکنیک‌های جدید به دام افتادن قطره (droplet capture) برای جداسازی سلول‌های منفرد، منجر به تکامل روش‌های نسبتاً آسان برای تعیین توالی ژن‌های زنجیره  $\beta$  و TCR  $\alpha$  در سلول‌های T مجزا گردید. در رویکردهای تک‌سلولی، اطلاعاتی که از TCR اختصاصی در هر سلول به دست می‌آید نیز می‌تواند با پروفایل نسخه‌برداری سلول مرتبط گردد. به این ترتیب، گسترش کلونال زیرمجموعه‌های مختلف سلول‌های T می‌تواند در وضعیت یک بیماری مورد ارزیابی قرار گیرد.

### روش‌های مطالعه پاسخ‌های لنفوسیت B

**فعال شدن جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول‌های B**  
یک رویکرد رایج برای بررسی گسترده عملکرد سلول B در یک حالت غیر اختصاصی آنتی‌ژن، استفاده از آنتی‌بادی‌های ضدایمونوگلوبولین به عنوان جایگزین آنتی‌ژن است. اساس این راهکار بر این فرض استوار است که آنتی‌بادی‌های ضد

نمود. این تکنیک امروزه به طور وسیعی برای مولکول‌های MHC کلاس یک به کار می‌رود؛ زیرا در مولکول‌های کلاس یک، تنها یک پلی‌پپتید، پلی‌مورفیک است و می‌توان مولکول‌های پایدار را در آزمایشگاه تولید کرد. به کارگیری این روش برای مولکول‌های کلاس II مشکل‌تر است زیرا هر دو زنجیره، پلی‌مورف هستند و هر دو زنجیره برای شکل‌گیری مناسب، مورد نیاز می‌باشند. با این وجود، تترامرهای پپتید کلاس II نیز در حال تولیدند.

**ارزیابی ترشح سایتوکاین می‌تواند برای سنجش کمیت سلول‌های T مجری ترشح‌کننده سایتوکاین به کار رود.** رایج‌ترین روش، رنگ‌آمیزی سیتوپلاسمی سایتوکاین‌ها و آنالیز سلول‌های رنگ‌آمیزی شده با فلوسایتومتری و سنجش ایمنونوآنزیمی تک‌تک سلول‌ها (single-cell enzyme-linked immunosorbent assays [ELISpot]) می‌باشد. در این نوع مطالعات، فعال شدن و تمایز سلول‌های T به واسطه آنتی‌ژن در داخل بدن اتفاق می‌افتد و سپس سلول‌های T جدا شده، مجدداً با آنتی‌ژن یا فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال تحریک شده و در آزمایشگاه از نظر بروز سایتوکاین ارزیابی می‌شوند. رنگ‌آمیزی سایتوکاین‌های سیتوپلاسمی، نیاز به تراواکردن سلول‌ها دارد تا آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای سایتوکاین مورد نظر و نشاندار شده با فلوروکروم، بتوانند وارد سلول شوند و سلول‌های رنگ‌شده با فلوسیتومتری آنالیز شوند. بروز سایتوکاین توسط سلول T اختصاصی برای یک آنتی‌ژن خاص، با رنگ‌آمیزی اضافی سلول‌های T با تترامرهای MHC - پپتید یا در موارد سلول‌های T حاوی TCR ترانس‌ژن، با آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای TCR ترانس‌ژن، قابل شناسایی است. با استفاده از ترکیب CFSE و آنتی‌بادی‌های ضد سایتوکاین، می‌توان ارتباط بین تقسیم سلولی و بیان سایتوکاین را ارزیابی کرد. در سنجش ELISpot، سلول‌های T به طور تازه از خون یا بافت‌های لنفوئید جدا شده و در چاهک‌های پلاستیکی پوشیده شده با آنتی‌بادی اختصاصی برای سایتوکاین خاص، کشت داده می‌شوند. از آنجا که سایتوکاین‌ها از تک‌تک سلول‌های T ترشح می‌گردند به آنتی‌بادی‌ها در نقاط مجزای مرتبط با محل قرارگیری هر سلول T متصل می‌شوند. این نقاط با افزودن آنتی‌ایمونوگلوبولین ثانویه متصل به آنزیم نظیر روش ELISA



آن‌ها را می‌توان به دقت مورد ارزیابی قرار داد. همین سنجش‌ها را می‌توان در مورد سلول‌های B به دست آمده از موش‌هایی که در معرض آنتی‌ژن‌های مختلف قرار گرفته‌اند یا در سلول‌های B همگنی که بروزدهنده پذیرنده آنتی‌ژنی کد شده توسط ترانس‌ژن‌ها هستند به کار برد.

تکثیر سلول‌های B را می‌توان از طریق نشاندار کردن با CFSE یا با بکارگیری تیمیدین نشاندار شده با  $^3\text{H}$  که وارد DNA می‌شود، در محیط آزمایشگاه، و نشاندار کردن با BrdU، در داخل بدن، سنجید، همانگونه که برای تکثیر سلول‌های T قبلاً شرح داده شد.

تولید آنتی‌بادی با دو روش مختلف سنجیده می‌شود: شیوه اول روش سنجش تجمعی ایمونوگلوبولین ترشح شده (cumulative Ig secretion) است که میزان ایمونوگلوبولین موجود در مایع رویی لنفوسیت‌های کشت داده شده یا سرم افراد ایمن شده را اندازه می‌گیرند. شیوه دوم، روش‌های سنجش تک‌سلول (single-cell assay) می‌باشند که تعداد سلول‌های ترشح‌کننده ایمونوگلوبولین متعلق به یک ایزوتیپ یا دارای ویژگی خاص را در جمعیت ایمن اندازه می‌گیرند. دقیق‌ترین و مورد استفاده‌ترین روش‌های کمی برای اندازه‌گیری مقدار ایمونوگلوبولین موجود در مایع رویی کشت یا نمونه‌های سرمی، ELISA است. با بکارگیری آنتی‌ژن‌های متصل به سطوح جامد می‌توان از ELISA برای تعیین مقدار آنتی‌بادی اختصاصی برای آنتی‌ژن خاص در یک نمونه، استفاده کرد. از طرفی با دسترسی به آنتی‌ایمونوگلوبولین آنتی‌بادی‌ها که ایمونوگلوبولین‌های با کلاس‌های مختلف زنجیره سبک و سنگین را شناسایی می‌کنند، امکان اندازه‌گیری میزان ایزوتیپ‌های مختلف موجود در یک نمونه، فراهم می‌شود. روش‌های دیگر اندازه‌گیری آنتی‌بادی عبارتند از هماگلوتیناسیون برای آنتی‌بادی ضد اریتروسیته و لیز وابسته به کمپلمان برای آنتی‌بادی‌های ویژه انواع سلول‌های شناخته شده. مبنای هر دو روش این است که اگر میزان آنتی‌ژن (مثلاً سلول‌ها) ثابت باشد، مقدار آنتی‌بادی متصل به سلول متناسب با غلظت آنتی‌بادی در نمونه است و خود را به شکل میزان آگلوتیناسیون سلولی یا اتصال کمپلمان و به دنبال آن لیز سلولی نشان می‌دهد. نتایج این روش‌ها را اغلب به شکل تیتراژ آنتی‌بادی بیان می‌کنند. تیتراژ آنتی‌بادی، رقتی از نمونه است که نتیجه

ایمونوگلوبولین به نواحی ثابت (C) مولکول‌های ایمونوگلوبولین غشایی بر روی همه سلول‌های B متصل می‌شوند و همان اثرات بیولوژیک را دارند که آنتی‌ژن با اتصال به نواحی بسیار متغیر مولکول‌های ایمونوگلوبولین غشایی موجود بر سطح تنها سلول‌های B ویژه آن آنتی‌ژن اعمال می‌کند. به همین دلیل، آنتی‌بادی ضد ایمونوگلوبولین به وفور به عنوان فعال‌کننده پلی‌کلونال لنفوسیت‌های B به کار می‌رود نظیر بکارگیری آنتی‌بادی‌های ضد CD3 به عنوان فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال لنفوسیت T که قبلاً بحث شد.

### فعال‌شدن جمعیت‌های سلول B با ویژگی آنتی‌ژنی یکسان توسط آنتی‌ژن

سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن را می‌توان با استفاده از ذرات مغناطیسی پوشش داده شده با آنتی‌ژن، تخلیص کرد و روش‌های سنجش تکثیر اختصاصی آنتی‌ژن را بر روی این سلول‌های تخلیص شده انجام داد. این روش‌ها در بیماران مبتلا به بیماری‌های عفونی و در مطالعات واکسیناسیون مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اگرچه روش‌های کلون‌کردن و تکثیر برای سلول‌های B منفرد تکامل یافته‌اند، اما معمولاً از تک‌لایه‌های بروزدهنده CD40L استفاده می‌شود که منجر به فعال‌سازی و تمایز سلول‌های B می‌گردد و بنابراین کارایی این روش را محدود می‌کند. با این وجود، موش‌های ترانس‌ژنیک تولید شده‌اند که تمامی سلول‌های B آنها، ایمونوگلوبولین ترانس‌ژن با ویژگی مشخص را بارز می‌کنند و در نتیجه بیشتر سلول‌های B در این موش‌ها، به یک نوع آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. یک راهکار دیگر، ایجاد موش با ژن جایگزین (knockin) پذیرنده آنتی‌ژنی است که در آن ژن‌های زنجیره سبک و سنگین بازآرایی شده، کدکننده یک ایمونوگلوبولین خاص، در لوکوس‌های درون‌زادشان، قرار می‌گیرند. ثابت شده که چنین حیواناتی، با ژن‌های جایگزین، به خصوص برای مطالعه ویرایش پذیرنده مفید هستند.

### روش‌هایی جهت سنجش تکثیر سلول B و تولید آنتی‌بادی

بیشتر دانش ما در مورد فعال‌شدن سلول‌های B، بر تجربیات آزمایشگاهی استوار است که در آنها از محرک‌های مختلف برای فعال‌کردن سلول‌های B استفاده می‌شود و تکثیر و تمایز

واکنش آن نصف حداکثر واکنش باشد یا آخرین رقتی از نمونه است که واکنش مشهود می‌دهد.

روش ELISpot برای تعیین تعداد سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی با ویژگی خاص به کار می‌رود. در این روش، آنتی‌ژن به ته چاهک کوچکی متصل می‌شود. سپس سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی، به چاهک‌ها اضافه می‌گردند. آنتی‌بادی‌هایی که ترشح شده‌اند و به آنتی‌ژن متصل می‌شوند، با آنتی‌بادی ضدایمونوگلوبولین نشاندار با آنزیم در محیط نیمه جامد شناسایی می‌شوند، نظیر همان وقایعی که در ELISA رخ می‌دهد. هر نقطه نشانگر محل یک سلول ترشح‌کننده آنتی‌بادی است. روش‌های سنجش تک‌سلول، تعداد سلول‌های ترشح‌کننده ایمونوگلوبولین را اندازه‌گیری می‌کنند ولی قادر به تعیین میزان Ig ترشح شده توسط هر سلول یا کل جمعیت سلولی نمی‌باشند. تکنیک‌های ELISA و ELISpot را می‌توان برای ارزیابی میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها تغییر داد بدین شکل که آنتی‌ژن‌هایی با تعداد مختلف بخش‌های (moieties) هاپتن به کار برد. با این روش، می‌توان پدیده بلوغ میل پیوندی (affinity maturation) را با سنجش سرم یا سلول‌های B که در زمان‌های مختلف در طی پاسخ ایمنی، به دست آمده‌اند، سنجید.

### آنالیز گنجینه پذیرنده سلول B

بررسی توالی ژن‌های زنجیره H و L ایمونوگلوبولین در جمعیت‌های تفکیک شده سلول B، روش قدرتمندی برای تعیین اینکه آیا گسترش کلونال سلول B اتفاق افتاده است یا خیر و نیز جهت تعیین ارتباط کلونال در میان جمعیت‌های مختلف سلول B می‌باشد. توالی‌یابی نسل بعدی (next-generation sequencing) DNA ژنومی و یا RNA بیان شده که از جمعیت‌های سلول‌های B جدا شده است می‌تواند برای دستیابی به توالی‌های CDR3 زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلوبولین به کار رود. توالی‌های CDR3 سپس می‌تواند برای شناسایی شاخص‌ترین کلون‌ها، توالی CDR3 مشخصه و ژن‌های V و J استفاده شده در کلون‌های مجزا مورد استفاده قرار گیرد. این اطلاعات می‌تواند به شناسایی گسترش کلونال و نیز ارتباط کلونال بین جمعیت‌های مختلف سلول B در یک فرد کمک کند. با

کلون کردن سلول‌های B منفرد و توالی‌یابی ژن‌های زنجیره سنگین و سبک ایمونوگلوبولین در سلول‌های منفرد، امکان ایجاد آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نو ترکیب از سلول‌های B منفرد در انسان‌ها و موش‌ها فراهم شده است. این آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در تعیین خود واکنشگری، ایجاد آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه آنتی‌ژن‌های حاصل از عوامل عفونی و تخلیص آنتی‌ژن‌های ناشناخته‌ای که موجب پاسخ‌های گسترده سلول‌های B در بیماران می‌گردند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. در حالی که رویکردهای تک‌سلولی قبلی نسبتاً پرکار و سخت بودند، ظهور تکنیک‌های جدید به‌دام‌افتادن قطره (droplet capture) جهت جداسازی سلول‌های منفرد، منجر به تکامل روش‌های بسیار کارآمدتری برای تعیین توالی ژن‌های زنجیره سنگین و سبک ایمونوگلوبولین در سلول‌های B مجزا گردید.

### کاربردهای تشخیص بالینی تست‌های ایمونولوژیک

تعداد زیادی از تکنیک‌هایی که مورد بحث قرار گرفت در آزمایشگاه‌های بالینی جهت ارزیابی سیستم ایمنی بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند. در اینجا ما تعدادی از رویکردهای رایج آزمایشگاهی را که جهت تشخیص اختلالات سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرند به طور خلاصه ارائه می‌کنیم. در بسیاری از موارد، اختلالاتی که با این روش‌ها تشخیص داده می‌شوند توسط تست‌های بسیار تخصصی از جمله آنالیزهای ژنتیکی مولکولی قابل پیگیری می‌باشند.

### فلوسیتومتری برای تعیین تعداد زیرگروه‌های سلول‌های ایمنی در گردش خون

فلوسیتومتری معمولاً برای تشخیص تعداد کل سلول‌های B، سلول‌های T، سلول‌های NK و زیرگروه‌های سلول T ( $CD4^+$  و  $CD8^+$ ) که در گردش خون حضور دارند، کاربرد دارد (شکل ۷-۲ فصل ۲ را ببینید). تست‌های پیگیری بنابر مورد شامل بررسی زیرگروه‌های سلول T بکر و خاطره ( $CD45$ )  $RA^+/RO^+$ ، سلول‌های  $\gamma\delta$  T، سلول‌های B خاطره‌ای که تحت ایزوتایپ سوئیچینگ قرار گرفته‌اند ( $CD27^+ IgM^-$ ) ( $IgD^-$ ) و حتی زیر گروه‌هایی از سلول‌های T یاریگر (Treg،  $Th1$ ،  $Th2$ ،  $Th17$ ) می‌باشند.

سطح سرمی کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی شامل IgG، IgM، IgA و IgE و همچنین زیرکلاس‌های IgG غالباً با نفلومتري اتوماتیک مورد سنجش قرار می‌گیرد. در این روش رقتی از سرم بیمار با آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین‌های متفاوت مخلوط شده و کمپلکس‌های ایمنی کوچکی تشکیل می‌شود که مورد شناسایی قرار می‌گیرد و با سنجش پراکنش نور به صورت کمی بررسی می‌گردد. اندازه‌گیری سطح زیرکلاس‌های IgG سرم برای بیمارانی که مقادیر طبیعی متمایل به پایین میزان کل IgG ( $\leq 400 \text{ mg/dL}$ ، در جمعیت بالغین) را دارند، بسیار کمک کننده می‌باشد.

**مقادیر و عملکرد کمپلمان در زمینه‌های بالینی متعددی** همچون عفونت‌های مکرر، آنژیوادم مکرر و/یا بیماری‌های خودایمنی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در مورد عفونت‌های مکرر (خصوصاً با ارگاناسم‌های کپسول‌دار نظیر نایسریا)، میزان CH50 به عنوان تست غربالگری اولیه پیشنهاد می‌شود و در صورت کاهش و یا فقدان CH50، آنالیز مسیرها با جزئیات بیشتری پیگیری می‌شود. CH50 یک تست غربالگری جهت ارزیابی نقص در مسیر کلاسیک و یا مسیرهای انتهایی محسوب می‌شود و با اندازه‌گیری توانایی سرم بیمار جهت همولیز گلبول‌های قرمز گوسفند (که از قبل با آنتی‌بادی‌های تثبیت کننده کمپلمان پوشیده شده‌اند) تعیین می‌شود. CH50، رقتی از سرم می‌باشد که قادر به همولیز ۵۰٪ گلبول‌های قرمز باشد. آنالیز هر یک از پروتئین‌های کمپلمان به وسیله نفلومتري و روش‌های مختلف الیزا قابل انجام می‌باشد. در مورد آنژیوادمی مکرر، تعیین مقدار C4 اغلب به عنوان تست غربالگری اولیه پیشنهاد می‌شود و در موارد کاهش میزان C4 و/یا در موارد بالینی مشکوک به نقص زمینه‌ای مهارکننده C1، با اندازه‌گیری میزان و عملکرد مهارکننده C1 پیگیری می‌گردد. در مورد بیماری‌های خودایمنی، میزان کاهش یافته C3 و/یا C4، معیار ارزشمندی جهت تشکیل مداوم کمپلکس‌های ایمنی می‌باشد.

**غربالگری اتوآنتی‌بادی** برای طیفی از ویژگی‌ها، بسته به زمینه بالینی قابل انجام می‌باشد، به این منظور با استفاده از تکنیک‌های مختلف، حضور ایمونوگلوبولین‌هایی که به آنتی‌ژن‌های تخلیص شده و یا سلول‌ها متصل می‌شوند، در سرم بیمار سنجیده می‌شود.

### تست‌های ارزیابی ایمنی ذاتی

**تست انفجار اکسیداتیو نوتروفیل (neutrophil oxidative burst assay)** عموماً با استفاده از آنالیز فلوسیتومتري دی‌هیدرورودامین (DHR) انجام می‌شود و این تست می‌تواند در بررسی بیماری گرانولوماتوز مزمن بارز و همچنین ناقلین وابسته به X این بیماری کاربرد داشته باشد. در این تست، DHR که یک ترکیب غیرفلورسنت لیپیدی محلول می‌باشد به سوسپانسیون نوتروفیل‌ها اضافه شده و سپس این نوتروفیل‌ها توسط PMA تحریک می‌شوند. هیدروژن پراکسیدی که در طی فرآیند انفجار تنفسی توسط فاگوسیت اکسیداز یا میلوپراکسیداز نوتروفیل‌ها تولید می‌شود، می‌تواند DHR را اکسیده کند. اکسیداسیون DHR، آن را به ترکیب رودامین کاتیونیک دارای فلورسانس سبز تبدیل می‌کند که در میتوکندری قرار گرفته و توسط فلوسیتومتري قابل شناسایی می‌باشد.

**تست‌های سیتوتوکسیسیته سلول NK (NK cell cytotoxicity assays)** کشته شدن جمعیت سلول‌های هدف (سلول‌های فاقد MHC) را توسط سلول‌های NK در ex vivo مورد ارزیابی قرار می‌دهند. مقدار کم، نشان‌دهنده اختلال عملکرد سلول NK می‌باشد و برای ارزیابی بیمارانی با عفونت مکرر (به خصوص نوع ویروسی) و همچنین بیماران مشکوک به نوع اولیه لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک (HLH) کاربرد دارد.

### تست‌های ارزیابی ایمنی هومورال

شناسایی سرولوژیک آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای تشخیص بیماری عفونی و تعیین گروه‌های خونی بیش از یک قرن است که مورد استفاده قرار می‌گیرند. در عفونت‌ها، آنتی‌بادی‌های IgM اختصاصی، نشان‌دهنده مواجهه اخیر با یک پاتوژن می‌باشد و آنتی‌بادی‌های IgG در طی دو هفته بعد از شروع بیماری قابل شناسایی بوده و ده‌ها سال بعد نیز حضور خواهند داشت.

**الکتروفورز پروتئین‌های سرم** می‌تواند جهت تشخیص گاماگلوبین‌های کاهش یافته در بیماری‌های نقص ایمنی و افزایش (اوج) ایمونوگلوبولین‌های مونوکلونال (که مرتبط با گسترش کلونال پلاسماسل‌های سرطانی و پیش‌سرطانی می‌باشند) کاربرد داشته باشد.



بلوغ سلول T تشکیل می‌شود و سنجش آن به عنوان تست غربالگری خون نوزادان در اکثر مناطق ایالات متحده اجباری می‌باشد. تعیین میزان TREC جهت ارزیابی خروجی سلول‌های T تازه تولید شده از تیموس کاربرد دارد و میزان کم آن نشان‌دهنده نقص سلول‌های T می‌باشد که بررسی بیشتر برای بیماری نقص ایمنی مختلط شدید (SCID) را می‌طلبد.

**تست ارزیابی تکثیر سلول T جهت سنجش عملکرد**  
این سلول انجام می‌شود. در این تست تحریک سلول‌ها (در خارج از بدن) به وسیله میتوزن‌هایی همچون میتوزن pokeweed (PWM) و فیتوهمآگلوتنین (PHA)، آنتی‌ژن‌های اختصاصی (معمولاً از کاندیدا و توکسوئید کزاز استفاده می‌شود) و یا آنتی‌بادی‌های ضد CD3 و CD28 صورت می‌گیرد. تکثیر شدید سلولی در پاسخ به این محرک‌ها نشان‌دهنده عملکرد بدون نقص سلول T می‌باشد.

**پاسخ‌های واکسن (vaccine responses)، معمولاً**  
جهت ارزیابی عملکرد سیستم ایمنی هومورال اندازه‌گیری می‌شوند. پاسخ‌ها با اندازه‌گیری میزان IgG اختصاصی موجود در سرم علیه هر دو سری آنتی‌ژن‌های وابسته به سلول T (پروتئین‌ها و گلیکوپروتئین‌ها مانند واکسیناسیون علیه توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتیری و هموفیلوس آنفلوانزا تیپ B) و آنتی‌ژن‌های غیروابسته به T (پلی‌ساکاریدها مانند نوموواکس [Pneumovax]) سنجیده می‌شود. تیترا معمولاً حدود ۶ هفته بعد از واکسیناسیون اندازه‌گیری می‌شود و تیتراهای کم، بررسی‌های بیشتری را جهت تشخیص نقص ایمنی وابسته به سلول B می‌طلبد.

**تست‌های ارزیابی ایمنی سلولی**  
**حلقه‌های خارج شده پذیرنده سلول T (T cell receptor)**  
**excision circles [TREC]** که از نو ترکیبی V-D-J طی

## واژه‌یاب

### آ

آنتی ژن‌های H، ۶۰۱  
آنتی ژن‌های TI، ۳۹۴  
آنتی ژن H، ۶۰۱  
آنتی سرم، ۱۵۸  
آنرژی، ۵۰۴  
آنزیم AID، ۴۱۰

آتاکسی تلانژکتازی، ۷۲۸  
آتویی، ۶۷۴  
آرتمیس، ۲۹۷  
آسم، ۶۹۷  
آگاما گلبولینمی پروتون، ۷۲۰  
آگاما گلبولینمی وابسته به X، ۷۲۰  
آلرژن، ۶۷۷  
آلرژی، ۶۷۴  
آلرژی‌های غذایی، ۷۰۰  
آلوانتی ژن، ۵۷۴  
آلوتیپ، ۱۶۸  
آلوراکتیو، ۵۷۵  
آلوگرافت، ۵۷۴  
آمیلوئید P، ۱۳۱  
آمین‌های وازواکتیو، ۶۸۷  
آنافیلاتوکسین، ۴۵۳  
آنافیلاکسی، ۶۹۶  
آنتاگونیست‌های پذیرنده HI، ۷۰۰  
آنتی‌بادی، ۱۵۸  
آنتی‌بادی انسانی شده، ۱۷۰  
آنتی‌بادی منوکلونال، ۱۶۹  
آنتی‌بادی‌ها، ۱۵۶  
آنتی‌بادی‌های طبیعی، ۴۱۸، ۳۰۸  
آنتی ژن لوئیس، ۶۰۳  
آنتی ژن A و B، ۶۰۱  
آنتی ژن‌ها، ۱۵۶  
آنتی ژن‌های رزوس (Rh)، ۶۰۳  
آنتی ژن‌های ABO، ۶۰۱  
آنتی ژن‌های لوئیس، ۶۰۳

### الف

آنوزینوفیل، ۳۵، ۶۷۸، ۶۹۰  
اپسونیزاسیون، ۴۲۸، ۴۲۹  
اپسونیزه‌شدن، ۲۰  
اپسونین‌ها، ۳۳، ۱۲۸  
اپی‌توپ، ۱۳، ۱۷۶  
اپی‌توپ‌های غالب ایمنی، ۲۲۳  
اپیدمیولوژی ایدز، ۷۴۱  
اثرات آلوستریک، ۴۲۷  
اثر سایتوپاتیک ویروس‌ها، ۵۵۳  
ادجوانت‌ها، ۱۵۰  
ادجوان‌ها، ۳۲۹، ۵۶۹، ۵۷۰  
ادم آنژیونوروتیک ارثی، ۴۴۹  
ازدیاد حساسیت دیررس، ۶۵۵  
ازدیاد حساسیت زودرس، ۶۴۵، ۶۷۴  
اساس ژنتیکی خودایمنی، ۵۲۵  
اسپوروزوئیت، ۵۶۴  
اسپوندیلیت انکیلوزان، ۵۲۷  
استرپتوکوک‌های  $\beta$  - همولیتیک، ۵۴۵  
اسفنگوزین ۱ - فسفات، ۸۳  
اعضای لنفاوی اولیه، ۴۹  
اکسیداز فاگوسیتی، ۷۰۸  
اکسید نیتریک، ۱۴۳

## ب

بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی ژنی، ۲۸۴  
 بازوفیل، ۳۵، ۶۷۸  
 بتادو میکروگلوبولین، ۲۰۶  
 برادی‌کینین، ۴۵۰  
 بلوغ سلول T، ۳۱۳  
 بلوغ لنفوسیتی، ۲۸۰  
 بلوغ میل پیوندی، ۱۸۱، ۴۱۰  
 بیماری پیوند علیه میزبان، ۶۰۵  
 بیماری سرم، ۶۵۱، ۶۵۲  
 بیماری شاگاس، ۴۵۸  
 بیماری گرانولوماتوز مزمن، ۱۴۳، ۷۰۸  
 بیماری‌های ازدیاد حساسیت، ۶۴۳، ۶۴۵  
 بیماری‌های با واسطه کمپلکس ایمنی، ۶۵۲  
 بیماری‌های ناشی از کمپلکس‌های ایمنی، ۶۵۱

## پ

پاسخ‌های آنتی‌بادی اولیه و ثانویه، ۳۸۹  
 پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از T، ۴۱۸  
 پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، ۱۳  
 پذیرنده آنتی ژنی سلول‌های T، ۲۴۰  
 پذیرنده کمپلمان نوع ۴، ۴۴۸  
 پذیرنده‌های رفتگر، ۱۱۷  
 پذیرنده‌های سایتوکائینی نوع I، ۲۶۹  
 پذیرنده‌های شبه - NOD، ۱۰۶  
 پذیرنده‌های شبه - RIG، ۱۱۰  
 پذیرنده‌های شبه - Toll، ۱۰۱  
 پذیرنده‌های شناساگر الگو، ۹۹  
 پذیرنده‌های کموکاین‌ها، ۷۴  
 پذیرنده‌های مهارتی، ۲۳۹  
 پذیرنده‌های Fc، ۴۲۹  
 پذیرنده FcεRI، ۶۸۱  
 پذیرنده IL-12، ۱۳۹  
 پذیرنده TNF، ۱۳۶  
 پذیرنده Fc نوزادی، ۴۳۰  
 پذیرنده کمپلمان نوع ۱، ۴۴۵  
 پذیرنده کمپلمان نوع ۲، ۴۴۶  
 پذیرنده کمپلمان نوع ۳، ۴۴۷  
 پذیرنده نوع ۲ کمپلمان، ۲۶۲  
 پذیرنده Fc نوزادی، ۱۷۴  
 پردازش آنتی ژن، ۲۱۱

التهاب، ۴۵۸  
 الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن، ۹۷  
 انتقال خون، ۶۰۰  
 اندوزوم، ۲۱۸  
 اندونوکلئازها، ۲۹۸  
 انفجار تنفسی، ۱۴۳  
 انکوژن‌ها، ۴۱۳  
 انگل‌های تک‌یاخته‌ای، ۵۶۲  
 اوراسیل - N - گلیکوزیلاز، ۴۰۹  
 ایدز، ۷۳۱  
 ایدیوتیپ، ۱۶۸  
 ایزوتایپ، ۱۶۴، ۱۸۲  
 ایزوتایپ سوئیچینگ، ۱۸۲  
 ایزوتایپ (کلاس) سوئیچینگ، ۴۰۴  
 ایزوتایپ (کلاس) سوئیچینگ زنجیره سنگین، ۴۰۴  
 ایزوتایپ IgA، ۴۲۸  
 ایزوتیپ سوئیچینگ، ۴۰۴  
 ایمنی آداپتیو، ۱۱  
 ایمنی آداپتیو در سیستم معدی - روده‌ای، ۴۶۸  
 ایمنی ذاتی، ۱۱  
 ایمنی ذاتی در برابر ویروس‌ها، ۵۵۳  
 ایمنی ذاتی معدی - روده‌ای، ۴۶۵  
 ایمنی غیرفعال، ۱۷  
 ایمنی فعال، ۱۶  
 ایمنی هومورال، ۲۸۷، ۴۲۴  
 ایمونوترابی سلولی انتخابی، ۶۳۰  
 ایمونوژن، ۱۷۵  
 ایمونوفلورسانس، ۸۲۲  
 ایمونوگلوبولین، ۱۵۸  
 ایمونیزاسیون غیرفعال، ۵۷۰  
 اینترفرون - گاما، ۳۵۷  
 اینترفرون‌های نوع I، ۱۳۵  
 اینترلوکین - ۱، ۱۳۸  
 اینترلوکین - ۶، ۱۳۸  
 اینترلوکین - ۴، ۳۶۳  
 اینترلوکین ۱۳، ۳۶۳  
 اینترلوکین - ۵، ۳۶۵  
 اینتگرین‌ها، ۷۰  
 اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تری فسفات، ۲۵۲



- پرفورین، ۱۲۳، ۲۸۳  
 پروپردین، ۴۳۹  
 پروتئوگلیکان ها، ۶۸۹  
 پروتئین بازی اصلی، ۴۳۴  
 پروتئین C3 کمپلمان، ۴۳۶  
 پروتئین واکشنر - C، ۱۳۱  
 پروتئین های آداپتور، ۲۳۵  
 پروتئین های CD3، ۲۴۰  
 پروتئین Tat، ۷۳۶  
 پروستاگلاندین، ۶۸۹  
 پروویروس، ۷۳۵  
 پلاسماسل، ۴۷  
 پلاسماسل ها، ۴۲۵  
 پتیراکسین ها، ۱۳۱  
 پنوموسیستیس جیروسی، ۷۲۴  
 پورین نوکلئوزید فسفوریلاز، ۷۱۷  
 پوشش لنفاوی دور شریانچه ای، ۶۲  
 پولپ سفید، ۶۱  
 پولپ قرمز، ۶۱  
 پیوند، ۵۷۳  
 پیوند آلوزن، ۵۷۴  
 پیوند اتولوگ، ۵۷۴  
 پیوند زنوزن، ۵۷۴، ۵۹۹  
 پیوند هم زن، ۵۷۴
- ت**
- تئوری سلولی بودن، ۱۹  
 تاپاسین، ۲۱۶  
 تب روماتیسمی، ۵۴۵  
 تحمل به خود، ۴۹۷  
 تحمل دهانی، ۴۸۰، ۵۲۲  
 تحمل لنفوسیت B، ۵۱۸  
 تحمل لنفوسیت T، ۵۰۱  
 تحمل محیطی، ۳۱۹  
 تحمل محیطی سلول B، ۵۲۰  
 تحمل محیطی سلول T، ۵۰۴  
 تحمل مرکزی، ۳۱۹، ۴۹۹  
 تحمل مرکزی سلول B، ۵۱۸  
 تحمل مرکزی سلول T، ۵۰۱  
 تریپانوزوم بروستی، ۵۶۴  
 تریپانوزوم رودزینس، ۵۶۵
- تریپانوزوم یازیس، ۵۶۱  
 تست سازگاری متقاطع، ۵۹۳  
 تعدیل کننده ایمنی، ۵۶۹  
 تقلید مولکولی، ۵۳۳  
 تکامل لنفوسیت B، ۲۹۹  
 تکامل لنفوسیت های T، ۳۱۱  
 تکنیک ایمونوپراکسیداز، ۸۲۳  
 تنظیم کننده های نسخه برداری، ۴۱۶  
 تنوع، ۱۳، ۱۸۰  
 تنوع اتصالی، ۲۹۸  
 تنوع ترکیبی، ۲۹۸  
 توالی های سیگنال نو ترکیبی، ۲۹۲  
 تولرانس، ۴۹۸  
 تولرانس در لنفوسیت های B، ۵۱۸  
 تولروژن، ۴۹۷  
 تیموس، ۵۲  
 تیموسیت، ۵۳  
 تیموسیت های دوگانه مثبت، ۳۱۵  
 تیموسیت های دوگانه منفی، ۳۱۳
- ث**
- ثابت تفکیک، ۱۷۸  
 ثابت سرعت اتصال، ۸۲۴  
 ثابت سرعت تجزیه، ۸۲۴
- ج**
- جابجایی های کروموزومی، ۴۱۳
- چ**
- چاپرون، ۱۷۲
- ح**
- حامل، ۱۷۵  
 حذف آلی، ۳۰۵  
 حذف ایزوتایپ زنجیره سبک، ۳۰۶  
 حذف کلونال، ۲۸۷  
 حساس شدن متقاطع، ۵۵۵  
 حساسیت تماسی، ۶۵۵  
 حساسیت زدائی، ۷۰۱  
 حسگر، ۵۱۵

## خ

ژن های پاسخ ایمنی، ۱۹۸

ژن های HIV، ۷۳۱

ژن ICOS، ۷۲۴

خاطره، ۱۴

خنثی سازی میکروبها، ۴۲۷

## س

سازمان یابی لوکوس های ژنی ایمونوگلوبولین، ۲۸۸

سازمان یابی لوکوس های ژنی پذیرنده سلول T، ۲۹۰

سایتوتوکسی سیتة سلولی با واسطه آنتی بادی (ADCC)، ۴۳۳

سایتوتوکسی سیتی با واسطه CTL، ۳۷۹

سپسیس، ۱۴۵

سرگلا سین، ۳۸۳

سرم، ۱۵۷

سلکتین، ۶۷

سلول های B ناحیه حاشیه ای، ۴۱۷

سلول های T تنظیمی، ۵۰۹

سلول های T CD4+، ۳۱۶

سلول های بنیادی، ۶۰۴

سلول های دندریتیک پلاسما سائیتوئید، ۱۲۰

سلول های لنفوتیدی ذاتی، ۴۹

سلول های B خاطره، ۴۱۵

سلول های B-1، ۳۰۸، ۴۱۸

سلول های B فولیکولار، ۳۰۷

سلول های B ناحیه حاشیه ای، ۳۰۹

سلول های B ناحیه مارژینال، ۳۰۷

سلول های CD8+، ۳۱۶

سلول های NKT، ۳۷۱

سلول های Pre-B، ۳۰۲

سلول های T خاطره ای، ۸۷، ۳۴۰

سلول های Th1، ۳۵۸

سلول های Th17، ۳۶۶

سلول T gd، ۳۲۰

سندرم چدیاک - هیگاشی، ۷۱۱

سندرم دی جرج، ۷۱۸

سندرم لنفوسیت برهنه، ۲۰۴، ۷۱۹

سندرم ویسکوت - آلدریج، ۷۲۸

سیتوکروم b558، ۷۰۸

سیستم کمپلمان، ۴۳۴

سیکلوسپورین، ۵۹۴

سیکلو فیلین، ۲۵۴

سیناپس ایمونولوژیک، ۲۴۹

سینوس حاشیه ای، ۶۲

## د

داربست، ۱۷۰

درمان و پیشگیری ایدز، ۷۴۶

دسیدنوا، ۴۹۱

دکتین ها، ۱۱۶

دومین های SH2، ۲۳۵

دومین Ig، ۱۶۰

دهنده، ۵۷۳

دی آسیل گلسیرول، ۲۵۲

دیابت نوع ۱، ۶۶۸

دیالیز تعادلی، ۸۲۳

دیفنسین ها، ۱۱۸

## ر

راپامایسین، ۵۹۵

رادیوایمونواسی، ۸۱۴

رد حاد، ۵۸۶

رد فوق حاد، ۵۸۵

رد مزمن، ۵۸۹

رسوب ایمنی، ۸۱۷

رینیت آلرژیک، ۷۰۰

## ز

زایموژن، ۴۳۵

زنجیره ثابت، ۲۱۹

زنجیره سبک، ۱۶۶

زنجیره سبک Igk، ۲۸۸

زنجیره سبک Igl، ۲۸۸

زنجیره های سبک جانشین، ۳۰۲

زنجیره gc، ۷۱۵

زنوآنتی ژن، ۵۷۴

زنوآکتیو، ۵۷۵

زنوگرافت، ۵۷۴، ۶۰۰

زیررده های Th1، Th2 و Th17، ۳۵۱

## ژ

ژن فعال کننده نوترکینی ۲، ۲۹۵

## ق

قطعات ژنی ۷، ۲۸۸

## ک

کاتلیسیدین‌ها، ۱۱۹

کالسی‌نورین، ۵۹۴

کالکسین، ۱۷۲

کانال CRAC، ۲۵۲

کراتینوسیت، ۴۸۵

کروماتوگرافی براساس میل پیوندی، ۸۱۷

کریپتوکوکوس نئوفورمنس، ۵۵۳

کشتن سلولی توسط CTL‌ها، ۳۷۹

کلسیم/کالمودولین، ۵۹۴

کلسی‌نورین، ۲۵۲، ۲۵۵

کلکتین، ۱۳۱

کمبود اجزاء انتهائی کمپلمان، ۴۵۶

کمبود اجزاء مسیر آلترناتیو، ۴۵۵

کمبود پذیرنده‌های کمپلمان، ۴۵۶

کمبود پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان، ۴۵۶

کمپلکس حمله به غشاء، ۴۴۳

کمپلکس حمله به غشاء، ۱۳۰

کمپلمان، ۱۲۹

کمک پذیرنده‌های سلول T، ۳۴۲

کمک‌محرك B7-1، ۳۲۸

کمک‌محرك B7-2، ۳۲۸

کمک‌محرك‌ها، ۱۹۰

کمک‌محرك‌ها، ۳۲۷

کندروئیتین، ۶۸۹

کپیر، ۷۰۰

کینازهای خانواده SRC، ۲۶۰

کینازهای Janus، ۲۷۲

کینین، ۴۵۰

## گ

گرانزیم‌ها، ۳۸۳

گرانزیم‌ها، ۱۲۳

گرانولوم، ۵۵۰

گرانول‌های آروروفیلیک، ۲۸

گرانول‌های بیربک، ۴۸۵

گروه خونی ABO، ۵۹۱

گره‌های لنفی، ۵۶

## ش

شاخص، ۱۷۶

شاخص‌های خطی، ۱۷۶

شاخص‌های فضایی، ۱۷۷

شناسایی غیرمستقیم، ۵۷۸

شوگ آنافیلاکتیک، ۶۹۷

شیستوزوما مانسونی، ۵۶۳

## ض

ضربه مرگ، ۳۷۹، ۳۸۲

## ط

طحال، ۶۱

## ع

عامل فعال‌کننده پلاکت، ۶۹۰

عرضه مستقیم، ۵۷۸

## غ

غلتیدن (rolling) وابسته به سلکتین، ۷۶

## ف

فاکتور فون ویلبراند، ۵۸۶

فاکتور AP-1، ۲۵۶

فاکتور B، ۴۳۷

فاکتور نکروردهنده تومور، ۱۳۳

فاکتور D، ۴۳۷

فاکتورهای نسخه‌برداری، ۲۵۴

فاکتورهای نسخه‌برداری ROR $\gamma$ ، ۳۶۷

فاکتور H، ۴۵۰

فاکتور I، ۴۵۰

فاگوزوم، ۲۱۸

فاگوسیت‌ها، ۲۶

فاگولیزوزوم، ۲۱۹، ۴۳۲

فسفاتیدیل اینوزیتول بی‌فسفات، ۲۴۷

فسفولیپاز A2، ۶۷۷

فسفولیپاز C، ۲۶۳

فلوروکروم، ۸۲۲

فلوسیتومتري، ۸۱۹

فیدبک آنتی‌بادی، ۴۲۰

فیکولین‌ها، ۱۳۲



- گزینش منفی، ۲۸۷  
 گسترش کلونی، ۴۳  
 گنجینه آنتی بادی، ۱۸۰  
 گنجینه لنفوسیتی، ۱۳  
 گوانوزین تری فسفات، ۲۵۱  
 گیرنده، ۵۷۳  
 مجموعه‌های تمایز گذاری، ۱۶۹  
 مراکز زایگر، ۴۱۳  
 مسیر آلترناتیو، ۴۳۵، ۱۳۰  
 مسیر آلترناتیو فعال شدن کمپلمان، ۴۳۷  
 مسیر کلاسیک، ۴۳۹، ۴۳۵، ۱۲۹  
 مسیر کیناز RAS-MAP، ۲۶۳  
 مسیر لکتین، ۴۳۵، ۱۳۰  
 مسیر میتوکندریایی، ۵۱۵  
 مسیرهای فعال شدن کمپلمان، ۴۳۵  
 مسیرهای JAK-STAT، ۲۷۲  
 مسیر RAS، ۲۵۱  
 مغز استخوان، ۵۰  
 مکانیسم‌های خودایمنی، ۵۲۲  
 مناطق C زنجیره سنگین، ۱۶۴  
 منطقه لولا، ۱۶۶  
 موتاسیون سوماتیک ژن‌های Ig، ۴۱۰  
 مولکول CD5، ۳۰۸  
 مولکول‌های MHC کلاس II، ۲۰۷  
 مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی، ۱۸۷  
 مولکول‌های CD8، ۲۴۳  
 مولکول‌های MHC کلاس I، ۲۰۶  
 مهارکننده C1 (INH)، ۴۴۹  
 میانجی‌های از پیش ساخته شده، ۶۸۷  
 میانجی‌های تازه ساخته شده، ۶۸۷  
 میل پیوندی، ۱۷۸  
 میل پیوندی تام، ۱۷۸  
 میلوما، ۱۶۸  
 لآمینا پروپریا، ۴۷۱  
 لانگرین، ۴۸۵  
 لانه‌گزینی سلول‌های T بکر، ۸۰  
 لانه‌گزینی لکوسیتی، ۶۷  
 لکوترین، ۶۸۹  
 لنتی ویروس، ۷۳۱  
 لنفو توکسین، ۱۳۴  
 لنفوسیت‌ها، ۴۲، ۳۸  
 لنفوسیت‌های T درون اپی تلیالی، ۱۱۹  
 لنفوسیت‌های ارتشاحی تومور، ۶۱۸  
 لنفوسیت‌های بکر، ۴۴  
 لنفوسیت‌های خودواکنشگر، ۴۹۸  
 لنفوسیت‌های B، ۴۰  
 لنفوسیت‌های T، ۴۰، ۲۲  
 لنفوسیت‌های T تنظیمی، ۵۰۹  
 لنفوسیت‌های Tgd، ۳۲۰  
 لوپوس اریتماتو سیستمیک، ۶۶۲  
 لیپو تیکوئیک اسید، ۱۰۴  
 لیز سلول‌های هدف توسط CTLها، ۳۷۹  
 لیگاز یوبیکوئیتین، ۵۰۶  
 لیگاند CD40، ۳۳۵  
 لیگاند Fas، ۴۸۳

## ن

- ناچ، ۲۳۴  
 نایسریا، ۴۵۳  
 نقاط کنترل، ۲۸۵  
 نقص انتخابی IgA، ۷۲۳  
 نقص ایمنی شایع متغیر، ۷۲۳  
 نقص چسبندگی لکوسیت نوع ۱، ۷۱۰  
 نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۳، ۷۱۱  
 نقص ADA، ۷۱۵  
 نقص ZAP-70، ۷۲۰  
 نواحی سوئیچ، ۴۰۷  
 نواحی شاخص‌های مکمل، ۱۶۳  
 نو ترکیبی سوئیچ، ۴۰۷

## م

- ماست سل، ۳۴، ۶۷۸، ۶۷۹  
 ماست سل‌ها، ۱۲۸  
 مالاریا، ۵۶۱، ۵۶۴  
 مالتیپل اسکلروزیس، ۶۶۶  
 مایت‌ها، ۵۶۱  
 مایکوفنلیک اسید، ۵۹۶  
 مبدل C3 مسیر آلترناتیو، ۴۳۷  
 مبدل C3، ۱۳۰، ۴۴۱  
 مبدل C5، ۱۳۰، ۴۴۲

- نو ترکیبی J(D)۷، ۲۸۷، ۲۹۱  
 نو تروفیل، ۲۸  
 نور آمینیداز، ۵۵۹  
 نوکلئوتیدهای N، ۲۹۹  
 نوکلئوتیدهای P، ۲۹۹  
 نونامر، ۲۹۲  
 نیتریک اکساید، ۶۹۲  
 واکنش متقاطع، ۱۸۰  
 واکنش DTH، ۶۵۶  
 وسترن بلا تینگ، ۸۱۷  
 ویرایش پذیرنده، ۲۸۷، ۳۰۹  
 ویروس کوریومنژیت لنفوسیتی، ۵۵۷  
 ویروس واکسینیا، ۵۶۸  
 ویژگی‌های TLR، ۱۰۳

## ه

- هاپتن، ۱۷۵  
 هایپر موتاسیون، ۴۱۰  
 هپارین، ۶۸۹  
 هماگلو تینین، ۴۲۷  
 هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه، ۴۵۰  
 هیبریدوما، ۱۶۹  
 هیستامین، ۴۵۳، ۶۸۷  
 هیستوپلازما کپسولاتوم، ۵۵۳

## ی

- یوبی کوئیتین، ۲۱۵، ۲۶۶

## و

- واسطه‌های فعال اکسیژن، ۱۴۳  
 واسکولیت تجربی، ۶۵۲  
 واکسن، ۵۶۵  
 واکسن‌های تهیه شده از آنتی ژن سنتتیک، ۵۶۸  
 واکسن‌های تهیه شده از DNA، ۵۶۹  
 واکسن‌های زیر واحد، ۵۶۷  
 واکسن‌های کوئز و گه، ۴۱۶  
 واکسیناسیون، ۱۰، ۵۶۵  
 واکنش آرتوس، ۶۵۲  
 واکنش تورم و قرمزی، ۶۹۱، ۶۹۲  
 واکنش زودرس، ۶۹۱  
 واکنش فاز دیررس، ۶۹۳  
 واکنش متقابل CD40:CD40L، ۳۹۸

NINTH EDITION

# CELLULAR AND MOLECULAR **IMMUNOLOGY**

---

• Abul K. Abbas MBBCh • Andrew H. H. Lichtman MD PhD • Shiv Pillai MBBCh PhD